

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

**Методы стандартизации
препаратов**

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Методы стандартизации препаратов



Москва
«Медицина»
2004

УДК 615.281.072
ББК 52.81
А72

Редакционный совет

Председатель — член-корреспондент РАМН, профессор *Р. У. Хабриев*.

Зам. председателя — профессор *В. Б. Герасимов*.

Члены редакционного совета:

академик РАМН, профессор *В. Г. Кукес*,

академик РАМН, профессор *А. П. Арзамасцев*,

профессор *А. К. Стародубцев*,

к. м. н. *А. С. Румянцев*.

Ответственный секретарь — доцент *В. К. Прозорова*.

Рецензенты:

А. Л. Верткин — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии Московского государственного медико-стоматологического университета

Л. И. Дворецкий — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

А72 Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов.— М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004.— 944 с.— ISBN 5-225-04072-1.

Пособие содержит характеристику клинически значимых микроорганизмов с указанием точек приложения антибактериальных средств, общую характеристику антибиотиков и других антибактериальных препаратов, описание современных методов идентификации микроорганизмов. Представлены современные данные о состоянии микробной резистентности к антибактериальным препаратам, механизмах развития устойчивости микроорганизмов, фармакоэпидемиологии антибактериальных препаратов в России. Описаны общие принципы фармакотерапии бактериальных инфекций, правила выбора антибактериальных средств на основании их фармакодинамики, фармакокинетики, лекарственного взаимодействия, возможных побочных эффектов и фармакоэкономического анализа. Приведена характеристика фармакологических групп антибактериальных средств. Большое внимание уделено проблемам и методам стандартизации антибактериальных препаратов.

Книга предназначена для врачей, провизоров, слушателей ФУВ, аспирантов, ординаторов и студентов медицинских институтов.

ББК 52.81

ISBN 5-225-04072-1

© «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Мин-
здрава России, 2004

© Коллектив авторов, 2004

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Используемые сокращения	7
Микробиологические термины и сокращения	10
Клинико-фармакологические термины и сокращения	15
Введение	17
Глава 1. Микроорганизмы и их свойства. Точки приложения действия антибактериальных лекарственных средств	19
Глава 2. Общая характеристика группы антибактериальных лекарственных средств.— Академик РАМН, профессор В. Г. Кукес, профессор А. К. Стародубцев, к. м. н. В. К. Прозорова	26
2.1. Классификация антибактериальных лекарственных средств по групповой принадлежности	28
2.2. Классификация антибактериальных лекарственных средств по механизму и типу действия	30
2.2.1. β -Лактамные АМП	31
2.2.2. Аминогликозиды	31
2.2.3. Макролиды, линкозамиды и стрептограминны	32
2.2.4. Гликопептиды	32
2.2.5. Оксазолидиноны	32
2.2.6. Тетрациклины	33
2.2.7. Хинолоны и фторхинолоны	33
2.2.8. Полипептиды	34
2.2.9. Сульфаниламиды	34
2.2.10. Нитрофураны	34
2.2.11. Оксихинолины	35
2.2.12. Нитроимидазолы	35
2.2.13. Фузидины	35
2.2.14. Фениколы	36
2.2.15. Рифамицины	36
Глава 3. Методы диагностики и контроля бактериальных агентов.— к. м. н. В. К. Прозорова, А. В. Семенов	37
3.1. Методы бактериологического контроля	37
3.1.1. Оценка противомикробной активности <i>in vitro</i>	38
3.1.2. Постантибиотический эффект (ПАЭ)	41
3.1.3. Возможности и ограничения традиционных методов культивирования	42
3.2. Методы иммунологического контроля	43
3.2.1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)	44
3.3. Методы молекулярного типирования микроорганизмов на основе ПЦР	47
3.3.1. Использование ПЦР для выявления лекарственной устойчивости у микроорганизмов	47
3.3.2. Преимущества и недостатки метода ПЦР	48

Глава 4. Состояние резистентности к антибактериальным препаратам в России.— Член-корреспондент РАМН, профессор Л. С. Страчунский	55
4.1. Возбудители внебольничных инфекций	57
4.1.1. Streptococcus pneumoniae	57
4.1.2. Streptococcus pyogenes	59
4.1.3. Haemophilus influenzae	60
4.1.4. Neisseria gonorrhoeae	60
4.1.5. Escherichia coli	62
4.1.6. Shigella flexneri et sonnei	64
4.1.7. Salmonella spp.	65
4.1.8. Mycobacterium tuberculosis	66
4.2. Возбудители нозокомиальных инфекций	67
4.2.1. S. aureus и коагулазонегативные стафилококки (КНС)	67
4.2.2. Enterococcus spp.	68
4.2.3. Семейство Enterobacteriaceae	70
4.2.4. Pseudomonas aeruginosa	70
4.2.5. Acinetobacter spp.	71
Глава 5. Механизмы резистентности бактерий к антибактериальным лекарственным средствам.— Академик РАН и РАМН, профессор Р. В. Петров, к. м. н. Н. Г. Бердникова	74
5.1. β -Лактамные антибиотики	77
5.2. Аминогликозиды	81
5.3. Хинолоны/Фторхинолоны	84
5.4. Макролиды, кетолиды и линкозамиды	85
5.5. Тетрациклины	87
5.6. Гликопептиды	88
5.7. Сульфаниламиды и ко-тримоксазол	88
5.8. Хлорамфеникол	89
5.9. Полимиксины	89
5.10. Нитрофураны	89
5.11. Нитроимидазолы	89
5.12. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию антибиотикорезистентности	90
Глава 6. Общие принципы фармакотерапии бактериальных инфекций. Принципы выбора и дозирования антибактериальных ЛС.— Академик РАМН, профессор В. Г. Кукес, к. м. н. В. К. Прозорова	93
6.1. Фармакодинамика антибактериальных ЛС	94
6.2. Фармакокинетика антибактериальных ЛС	98
6.2.1. Связь с белком и распределение	101
6.2.2. Распределение	104
6.2.3. Метаболизм лекарственных средств (общие вопросы)	104
6.2.4. Выведение	116
6.3. Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики.— Профессор А. К. Стародубцев, к. м. н. В. В. Архипов, к. м. н. В. И. Мамаев	124
6.3.1. Наиболее важные ФК/ФД параметры	129
6.4. Взаимодействие антибактериальных ЛС.— Академик РАМН, профессор В. Г. Кукес, к. б. н. Д. В. Рейхарт, к. м. н. Д. А. Сычев, Т. В. Александрова	143
6.4.1. Фармакодинамическое взаимодействие антимикробных ЛС	143
6.4.2. Фармакокинетическое взаимодействие антимикробных ЛС	147
6.4.3. Факторы риска взаимодействия ЛС	163
6.4.4. Фармацевтическое взаимодействие	165

6.5.	Нежелательные лекарственные реакции (побочное действие) АБП.— Профессор В. В. Чельцов, к. м. н. В. К. Прозорова, д. м. н. Л. И. Святый	168
6.5.1.	Разновидности аллергических реакций	170
6.5.2.	Токсические реакции	172
6.5.3.	Биологическое действие	175
6.5.4.	Гематологические НР	179
6.5.5.	Флебиты	180
6.5.6.	Реакция массивного бактериолиза	180
6.5.7.	Нарушение толерантности к этанолу	181
6.5.8.	Фоточувствительность	181
6.5.9.	Побочные явления комплексной природы	181
6.6.	Применение антибактериальных препаратов при беременности и в период лактации.— Профессор В. Б. Герасимов, к. м. н. Е. А. Топорова	182
6.6.1.	Особенности фармакокинетики лекарственных средств у беременных женщин	184
6.6.2.	Применение антимикробных ЛС у беременных	185
6.6.3.	Применение АМП в период лактации	186
6.7.	Оценка эффективности фармакотерапии антибактериальных ЛС.— Член-корреспондент РАМН, профессор Р. У. Хабриев, к. м. н. В. К. Прозорова, к. м. н. А. А. Игонин	189
6.7.1.	Клинические критерии	189
6.7.2.	Бактериологические и иммунобиологические критерии	191
6.8.	Фармакоэпидемиология антибактериальных препаратов в России. Оптимизация антибактериальной терапии с позиции фармакоэкономического анализа. Ступенчатая терапия.— Член-корреспондент РАМН, профессор Р. У. Хабриев, профессор В. Б. Герасимов, к. м. н. В. В. Архипов, профессор О. Д. Остроумова, к. м. н. В. И. Мамаев, Т. В. Александрова	192
6.8.1.	Оптимизация антибактериальной терапии с позиции фармакоэкономического анализа. Ступенчатая терапия	192
6.8.2.	Оптимизация антибактериальной терапии с позиции фармакоэкономического анализа	202
6.8.3.	Ступенчатая антимикробная терапия (САТ)	204
Глава 7. Характеристика отдельных групп антибактериальных ЛС.— к. м. н. В. К. Прозорова, к. м. н. А. С. Румянцев, профессор В. Б. Герасимов.		209
7.1.	β-Лактамные антибиотики	209
7.1.1.	Пенициллины	211
7.1.2.	Цефалоспорины	225
7.1.3.	Карбапенемы	234
7.1.4.	Монобактамы	239
7.2.	Аминогликозиды	241
7.3.	Макролиды	250
7.3.1.	Характеристика отдельных препаратов	258
7.4.	Линкозамиды	260
7.5.	Гликопептиды	265
7.6.	Оксазолидиноны	270
7.7.	Тетрациклины	272
7.8.	Хинолоны и фторхинолоны	278
7.8.1.	Хинолоны	279
7.8.2.	Фторхинолоны (ФХ)	280
7.9.	Полипептиды	289
7.10.	Сульфаниламиды	292
7.10.1.	Характеристика отдельных СА	297
7.10.2.	Комбинированные препараты СА с триметопримом	297

7.11. Нитрофураны	300
7.11.1. Нитрофурал	301
7.11.2. Фуразолидон	302
7.11.3. Фуралтодон	302
7.11.4. Нитрофурантоин	302
7.11.5. Фуразидин	303
7.11.6. Нифуроксазид	303
7.12. Оксихинолины	304
7.13. Нитроимидазолы	305
7.14. Фузидины	308
7.15. Фениколы	311
7.16. Рифамицины	314

<i>Глава 8. Стандартизация антибактериальных препаратов.— Академик РАМН, профессор А. П. Арзамасцев, профессор В. Л. Багирова, д. фарм. н. Г. В. Раменская, к. б. н. Д. В. Рейхарт, к. м. н. Н. Н. Судзиловская, к. м. н. Ж. И. Аладышева, к. фарм. н. Л. В. Быстрова, к. фарм. н. Е. Б. Нечаева, к. фарм. н. В. П. Пахомов</i>	317
---	-----

8.1. Физико-химические показатели качества субстанции антибиотиков	318
8.2. Физико-химические показатели качества сухой инъекционной формы антибиотиков	319
8.3. Физико-химические показатели качества таблеток антибиотиков	322
8.4. Определение антибиотиков в биологических жидкостях методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)	324
8.4.1. Амоксициллин	325
8.4.2. Цефаклор	325
8.4.3. Ципрофлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин	325
8.5. Определение концентрации антибактериальных препаратов микробиологическим методом	326

Приложение I

<i>Приложение 1-1. Выбор антимикробных препаратов в зависимости от клинической картины и предполагаемого возбудителя</i>	331
<i>Приложение 1-2. Дозирование антиинфекционных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью</i>	380
<i>Приложение 1-3. Фармакокинетика антибактериальных препаратов</i>	390
<i>Приложение 1-4. Клинически значимое взаимодействие антибактериальных лекарственных средств</i>	398
<i>Приложение 1-5. Применение антиинфекционных химиопрепаратов при беременности и кормлении грудью</i>	412
<i>Приложение 1-6. Индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома Р-450</i>	436

Приложение II. Государственный реестр лекарственных средств. Антиинфекционные препараты

Список сокращений и условных обозначений	439
<i>Приложение II-1. Классификация антибактериальных ЛС</i>	444
<i>Приложение II-2. Алфавитный указатель и синонимы антиинфекционных ЛС</i>	454
<i>Приложение II-3. Антиинфекционные лекарственные средства. Типовые клинико-фармакологические статьи</i>	490

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Общие сокращения

АД	— артериальное давление
БЛРС	— β-лактамазы расширенного спектра
ВДП	— верхние дыхательные пути
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
в/в	— внутривенно
в/м	— внутримышечно
вн	— внутрь
ГОБ	— гематоофтальмический барьер
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ЕД	— единица действия
ЖВП	— желчевыводящие пути
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
ЛС	— лекарственное средство
МВП	— мочевыводящие пути
МЕ	— международная единица
НДП	— нижние дыхательные пути
ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии
ПАБК	— парааминобензойная кислота
п/к	— подкожно
р-р	— раствор
РСВ	— респираторно-синцитиальный вирус
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
$T_{1/2}$	— период полувыведения
ЦНС	— центральная нервная система
ЧДД	— частота дыхательных движений
ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма

Сокращения названий микроорганизмов

БГСА	— (β-гемолитический стрептококк группы А (<i>S. pyogenes</i>))
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	— <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>B. antracis</i>	— <i>Bacillus antracis</i>
<i>B. burgdorferi</i>	— <i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>B. cepacia</i>	— <i>Burkholderia cepacia</i> (ранее <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>B. cereus</i>	— <i>Bacillus cereus</i>
<i>B. coli</i>	— <i>Balantidium coli</i>
<i>B. fragilis</i>	— <i>Bacteroides fragilis</i>
<i>B. henselae</i>	— <i>Bartonella henselae</i>
<i>B. hominis</i>	— <i>Blastocystis hominis</i>
<i>B. pertussis</i>	— <i>Bordetella pertussis</i>
<i>B. recurrentis</i>	— <i>Borrelia recurrentis</i>
<i>C. albicans</i>	— <i>Candida albicans</i>
<i>C. bumetti</i>	— <i>Coxiella bumetti</i>
<i>C. difficile</i>	— <i>Clostridium difficile</i>
<i>C. diphtheriae</i>	— <i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>C. glabrata</i>	— <i>Candida glabrata</i>
<i>C. granulomatis</i>	— <i>Calymmatobacterium granulomatis</i>
<i>C. jejuni</i>	— <i>Campylobacter jejuni</i>
<i>C. krusei</i>	— <i>Candida krusei</i>
<i>C. micros</i>	— <i>Corynebacterium micros</i>
<i>C. minutissimum</i>	— <i>Corynebacterium minutissimum</i>
<i>C. parapsilosis</i>	— <i>Candida parapsilosis</i>
<i>C. perfringens</i>	— <i>Clostridium perfringens</i>
<i>C. pneumoniae</i>	— <i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>C. seminale</i>	— <i>Corynebacterium seminale</i>
<i>C. tetani</i>	— <i>Clostridium tetani</i>
<i>C. trachomatis</i>	— <i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>C. tropicalis</i>	— <i>Candida tropicalis</i>
<i>D. fragilis</i>	— <i>Dientamoeba fragilis</i>
<i>E. coli</i>	— <i>Escherichia coli</i>
<i>E. corrodens</i>	— <i>Eikenella corrodens</i>
<i>E. faecalis</i>	— <i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	— <i>Enterococcus faecium</i>
<i>E. floccosum</i>	— <i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>E. histolytica</i>	— <i>Entamoeba histolytica</i>
<i>F. tularensis</i>	— <i>Francisella tularensis</i>
<i>G. lamblia</i>	— <i>Giardia lamblia</i>
<i>G. vaginalis</i>	— <i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>H. ducreyi</i>	— <i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>H. influenzae</i>	— <i>Haemophilus influenzae</i>
<i>H. parainfluenzae</i>	— <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>H. pylori</i>	— <i>Helicobacter pylori</i>
<i>H. simplex</i>	— <i>Herpes simplex</i>
<i>H. zoster</i>	— <i>Herpes zoster</i>
<i>K. pneumoniae</i>	— <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>L. interrogans</i>	— <i>Leptospira interrogans</i>
<i>L. monocytogenes</i>	— <i>Listeria monocytogenes</i>
<i>L. pneumophila</i>	— <i>Legionella pneumophila</i>

<i>M. avium</i>	— <i>Mycobacterium avium</i>
<i>M. canis</i>	— <i>Microsporum canis</i>
<i>M. catarrhalis</i>	— <i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>M. furfur</i>	— <i>Malassezia furfur</i>
<i>M. kansasii</i>	— <i>Mycobacterium kansasii</i>
<i>M. leprae</i>	— <i>Mycobacterium leprae</i>
<i>M. marinum</i>	— <i>Mycobacterium marinum</i>
<i>M. tuberculosis</i>	— <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>M. xenopi</i>	— <i>Mycobacterium xenopi</i>
MRSA	— метициллинорезистентный <i>S. aureus</i>
<i>N. gonorrhoeae</i>	— <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>N. meningitidis</i>	— <i>Neisseria meningitidis</i>
<i>P. acnes</i>	— <i>Propionibacterium acnes</i>
<i>P. aeruginosa</i>	— <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. boydii</i>	— <i>Pseudoallescheria boydii</i>
<i>P. carinii</i>	— <i>Pneumocystis carinii</i>
<i>P. falciparum</i>	— <i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. gingivalis</i>	— <i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. intermedia</i>	— <i>Prevotella intermedia</i>
<i>P. malariae</i>	— <i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. mirabilis</i>	— <i>Proteus mirabilis</i>
<i>P. multocida</i>	— <i>Pasteurella multocida</i>
<i>P. niger</i>	— <i>Peptococcus niger</i>
<i>P. ovale</i>	— <i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	— <i>Plasmodium vivax</i>
<i>P. vulgaris</i>	— <i>Proteus vulgaris</i>
PRSA	— пенициллинорезистентный <i>S. aureus</i>
<i>S. aureus</i>	— <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. choleraesuis</i>	— <i>Salmonella choleraesuis</i>
<i>S. epidermidis</i>	— <i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. haematobium</i>	— <i>Schistosoma haematobium</i>
<i>S. haemolyticus</i>	— <i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>S. maltophilia</i>	— <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>S. milleri</i>	— <i>Streptococcus milleri</i>
<i>S. moniliformis</i>	— <i>Streptobacillus moniliformis</i>
<i>S. pneumoniae</i>	— <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. saprophyticus</i>	— <i>Staphylococcus saprophyticus</i>
spp.	— виды конкретного рода
<i>S. pyogenes</i>	— <i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>S. typhi</i>	— <i>Salmonella typhi</i>
<i>T. brucei gambiense</i>	— <i>Trypanosoma brucei gambiense</i>
<i>T. brucei rhodesiense</i>	— <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>
<i>T. cruzi</i>	— <i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>T. gondii</i>	— <i>Toxoplasma gondii</i>
<i>T. pallidum</i>	— <i>Treponema pallidum</i>
<i>T. vaginalis</i>	— <i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>U. urealyticum</i>	— <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>V. cholerae</i>	— <i>Vibrio cholerae</i>
<i>V. vulnificus</i>	— <i>Vibrio vulnificus</i>
<i>Y. pestis</i>	— <i>Yersinia pestis</i>

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕРМИНЫ И СОКРАЩЕНИЯ

Администрация по контролю качества пищевых и лекарственных продуктов — США (FDA).

АМФ — Аминогликозидомодифицирующие ферменты

Бактериальные ферменты, вырабатываемые различными видами микроорганизмов, способные инактивировать аминогликозидные антибиотики, за счет чего микроорганизмы приобретают резистентность к определенным препаратам группы аминогликозидов.

АМП — Антимикробные препараты

Лекарственные препараты, основу которых составляют химические соединения природного или искусственного происхождения, обладающие избирательной активностью в отношении микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших).

Антибиотикорезистентный *S. pneumoniae*

Штаммы пневмококка, резистентные к антибактериальным препаратам трех и более классов, например к пенициллину, ко-тримоксазолу и макролидам.

Ассоциированная резистентность

Резистентность микроорганизма к антибактериальным препаратам более чем одного химического класса одновременно (например, к β -лактамам, аминогликозидам и фторхинолонам одновременно).

β -Лактамазы

Бактериальные ферменты, способные инактивировать β -лактамные антибиотики. По локализации кодирующих их генов в микробной клетке подразделяются на хромосомные и плазмидные. По субстратной специфичности выделяют пенициллиназы, разрушающие пенициллины; цефалоспориназы, разрушающие цефалоспорины; β -лактамазы широкого спектра действия и β -лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС).

β -Лактамазы широкого спектра действия

Бактериальные ферменты, вырабатываемые в основном представителями семейства *Enterobacteriaceae* и некоторыми неферментирующими бактериями, способные инактивировать пенициллины, включая аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), антисинегнойные пенициллины (карбенициллин, пиперациллин и др.), цефалоспорины I и отчасти II (цефаклор) поколений.

β-Лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС)

Бактериальные ферменты, вырабатываемые микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* (в основном *K. pneumoniae*, *E. coli*, реже другими энтеробактериями), способные инактивировать β-лактамные антибиотики различных классов, включая пенициллины и цефалоспорины I-IV поколений, кроме цефамицинов (цефокситин, цефотетан) и карбапенемов.

Ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE)

Штаммы *Enterococcus spp.*, имеющие значения МПК ванкомицина 8-16 мг/л, считаются умеренно-резистентными, ≥32 мг/л — резистентными к ванкомицину.

Высокий уровень резистентности к аминогликозидам у энтерококков (ВУРА)

Высокий уровень резистентности к аминогликозидным антибиотикам (стрептомицину и/или гентамицину) у штаммов энтерококков (*Enterococcus spp.*), обусловленный продукцией аминогликозидомодифицирующих ферментов. Для выявления данного вида резистентности используют ДДМ со специальными дисками, содержащими 300 мкг стрептомицина и 120 мкг гентамицина, или скрининг в бульоне либо на агаре, содержащих стрептомицин или гентамицин в высоких концентрациях.

Диско-диффузионный метод (ДДМ)

Наиболее распространенный стандартизированный метод определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам *in vitro*. Основан на измерении зоны подавления роста микроорганизма на чашке Петри с агаром вокруг диска, содержащего определенное количество антибиотика. По размеру зоны подавления роста все штаммы подразделяют на чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные к данному антибиотику.

Е-тест

Стандартизированный метод определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам *in vitro*. Основан на определении МПК в точке пересечения эллипсовидной зоны подавления роста микроорганизма вокруг пластиковой полоски Е-теста со шкалой, нанесенной на полоске, на чашке Петри с агаром. По значению МПК все штаммы подразделяют на чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные.

Коагулазонегативный стафилококк (КНС)

Стафилококки разных видов (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus* и др., кроме *S. aureus*), не вырабатывающие фермент коагулазу и не обладающие способностью коагулировать плазму крови в пробирке.

Колониеобразующие единицы (КОЕ)

Показатель количества жизнеспособных микроорганизмов в единице объема (например, в 1 мл жидкости, в 1 г твердого материала).

Метициллинорезистентный *S. aureus* (MRSA)

Штаммы *S. aureus*, резистентные к метициллину (оксациллину).

MRSA нечувствительны ко всем β-лактамным антибиотикам: пенициллинам, в том числе ингибиторозащищенным, цефалоспорином I-IV поколений и карбапенемам. Кроме того, MRSA обычно резистентны к антибиотикам других классов (макролидам, линкозамидам, тетрациклинам, аминогликозидам и др.), поэтому их иногда называют «множественно-резистентные стафилококки».

***S. aureus* с промежуточной резистентностью к ванкомицину или *S. aureus* с промежуточной резистентностью к гликопептидам**

Штаммы *S. aureus* с промежуточной резистентностью к гликопептидным антибиотикам (ванкомицину и тейкопланину). Характеризуются значениями МПК ванкомицина 8-16 мг/л.

Истинные MRSA

Содержат ген резистентности *mecA*, обуславливающий изменение ПСБ. MRSA нечувствительны ко всем β-лактамным антибиотикам: пенициллинам, в том числе ингибиторозащищенным, цефалоспорином I-IV поколений и карбапенемам. Кроме того, MRSA обычно резистентны к антибиотикам других классов (макролидам, линкозамидам, тетрациклинам, аминогликозидам и др.), поэтому их иногда называют «множественно-резистентные стафилококки».

Методы разведения

Стандартизированные методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам *in vitro*. Основаны на определении наименьшей концентрации антибиотика из ряда серийных двойных разведений, внесенного в агар — метод разведения в агаре, или питательный бульон — метод разведения в бульоне/жидкой питательной среде, способной вызвать подавление видимого роста микроорганизма. Эта наименьшая концентрация называется минимальной подавляющей концентрацией (МПК) и позволяет подразделить все штаммы на чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные.

Минимальная бактерицидная концентрация (МБК)

Наименьшая концентрация антибиотика, которая при исследовании *in vitro* вызывает гибель 99.9 % микроорганизмов от исходного уровня в течение определенного периода времени, бактерицидные в отношении популяции микроорганизмов в целом. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

Минимальная подавляющая концентрация (МПК)

Наименьшая концентрация антибиотика, способная подавить видимый рост микроорганизма *in vitro*. Измеряется в мкг/мл или мг/л.

Минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 50 % исследованных штаммов — МПК₅₀.

Минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90 % исследованных штаммов — МПК₉₀.

Измеряются в мкг/мл или мг/л.

NCCCLS (США) Национальный Комитет по клиническим лабораторным стандартам

Национальный комитет по клиническим лабораторным стандартам США — организация, занимающаяся разработкой стандартов ла-

бораторных исследований для лабораторий различного профиля, в том числе микробиологических лабораторий. Стандарты NCCLS наиболее широко используются в мире.

Пенициллинорезистентный *S. aureus*

Штаммы *S. aureus*, резистентные к пенициллину и другим β-лактамазо-нестабильным препаратам пенициллинового ряда (ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, азлоциллин и др.) за счет продукции стафилококковых β-лактамаз (пеницилиназа).

«Привередливые» («прихотливые») микроорганизмы

Микроорганизмы, не растущие на простых питательных средах и требующие обогащения их специальными добавками (кровью, сывороткой крови, витаминами и т. п.) и создания особого состава атмосферы инкубации (5 % CO₂). К ним относятся *Streptococcus spp.*, включая *S. pneumoniae*, гемофильная палочка, гонококки и др.

Неферментирующие бактерии

Грамотрицательные бактерии, не ферментирующие глюкозу. К этой группе относят *Pseudomonas spp.*, *Acinetibacter spp.*, *Stenotrophomonas spp.* и некоторые другие.

Пенициллинорезистентный *S. pneumoniae*

Штаммы *S. pneumoniae*, обладающие сниженной чувствительностью к пенициллину и другим полусинтетическим пенициллинам. Выделяют пневмококки умеренно-резистентные (МПК пенициллина 0.12-1.0 мг/л) и резистентные (МПК ≥2 мг/л).

Перекрестная резистентность

Резистентность микроорганизма к антимикробным препаратам одного химического класса (например, к нескольким представителям аминогликозидов, нескольким фторхинолонам и т. д.).

Постантибиотический эффект

Временное прекращение размножения микроорганизмов (в сравнении с контрольной популяцией, содержащей такое же число микроорганизмов) после ограниченного периода воздействия антибиотика. Измеряется в единицах времени — минутах (мин) или часах (ч).

Пенициллиносвязывающий белок (ПСБ)

Мишень действия β-лактамных антибиотиков. ПСБ называют ферменты микроорганизмов (транспептидазы и карбоксипептидазы), отвечающие за синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий. β-Лактамы, связываясь с ПСБ, блокируют их действие, нарушая таким образом синтез клеточной стенки бактерий.

Пограничные значения (ПЗ)

Пограничные значения диаметров зон подавления роста микроорганизмов или МПК антибиотиков, в соответствии с которыми штаммы микроорганизмов подразделяют на три категории: чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные.

Резистентный микроорганизм

Микроорганизм считается резистентным к антибиотику, если он

имеет механизмы устойчивости к данному препарату и при лечении инфекций, вызванных этим возбудителем, нет клинического эффекта от терапии даже при использовании максимальных терапевтических доз антибиотика.

Умеренно-резистентный микроорганизм

Микроорганизм считается умеренно-резистентным к антибиотику, если по своей чувствительности он занимает промежуточное положение между чувствительными и резистентными штаммами и при лечении инфекций, вызванных этим возбудителем, хорошая клиническая эффективность наблюдается только при использовании высоких терапевтических доз препарата, или при локализации инфекции в месте, где антибиотик накапливается в высоких концентрациях.

Чувствительный микроорганизм

Микроорганизм считается чувствительным к антибиотику в том случае, если у него нет механизмов резистентности к антимикробному препарату и при лечении стандартными дозами антибиотика инфекций, вызванных этим возбудителем, отмечается хорошая терапевтическая эффективность.

Эффлюкс

Механизм антимикробной резистентности, заключающийся в активном выведении антибиотиков из микробной клетки.

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕРМИНЫ И СОКРАЩЕНИЯ

Биодоступность (F)

Часть лекарственного препарата, достигающая системного кровотока после внесосудистого введения. Выражается в процентах.

Всасывание (абсорбция)

Процесс поступления лекарственного препарата из места введения в системный кровоток. Происходит при всех путях введения, кроме внутрисосудистого.

Лекарственное взаимодействие

Изменение действия одного лекарственного препарата на фоне одновременного и предшествующего применения другого.

Константа ионизации — pK_a

Максимальная концентрация ЛС — C_{max}

Объем распределения (V_d)

Гипотетический объем жидкостей организма, необходимый для равномерного распределения введенной дозы лекарственного препарата в концентрации, равной его концентрации в сыворотке крови.

Период полувыведения ($T_{1/2}$)

Время, в течение которого концентрация лекарственного препарата в организме снижается на 50 %.

Площадь под кинетической кривой концентрация — время (area under curve, AUC) — при линейной кинетической кривой пропорциональна количеству вещества, находящемуся в системном кровотоке.

СТК — средняя терапевтическая концентрация

Терапевтический лекарственный мониторинг

Определение концентрации лекарственного препарата в крови в различные промежутки времени после введения в организм в целях установления соответствия ее терапевтическому диапазону и выдачи рекомендаций по коррекции режима дозирования.

Фармакодинамика (ФД)

Один из основных разделов клинической фармакологии, изучающий фармакологические, терапевтические и токсические эффекты

лекарственных средств, механизм их действия, связь структуры и активности, соотношение доза —эффект или концентрация —эффект.

Фармакокинетика (ФК)

Раздел клинической фармакологии, изучающий с качественной и количественной стороны закономерности прохождения и превращения лекарственных препаратов в организме. Основными фармакокинетическими процессами являются всасывание, распределение, метаболизм и экскреция лекарственных препаратов.

Экскреция

Выведение лекарственного препарата и/или его метаболитов из организма без дальнейшего изменения их химической структуры.

DDD (Defined Daily Dose)

Средняя поддерживающая доза препарата при использовании его по основному показанию у взрослых; разработана Центром ВОЗ по методологии лекарственной терапии.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные заболевания представляют собой актуальную проблему современной медицины. Инфекции являются одной из основных причин смерти в странах с различным уровнем экономического развития. Несмотря на появление в середине XX века лекарственных средств для этиотропного лечения инфекционных заболеваний, проблема антимикробной терапии будет оставаться чрезвычайно важной и в XXI веке.

Антибактериальная химиотерапия — лечение вызванных микроорганизмами инфекционных заболеваний лекарственными препаратами, избирательно действующими на эти микроорганизмы.

Современная антимикробная химиотерапия ведет начало с 1936 г. — времени появления в клинической практике первого сульфаниламидного препарата. В 1941 г. был впервые применен в клинике антибиотик пенициллин.

Антимикробная химиотерапия, в отличие от клинической фармакологии, объектом изучения которой является взаимодействие организма человека и лекарственного средства, рассматривает взаимодействие трех основных компонентов: микроорганизм—лекарственное средство—макроорганизм.

Большое количество имеющихся в распоряжении врача противомикробных средств существенно расширяет возможности лечения разнообразных инфекций. Вместе с тем выбор эффективного и безопасного антибактериального препарата до сих пор остается сложной врачебной задачей. Это обусловлено, прежде всего, ростом устойчивости бактериальной флоры и зачастую невозможностью идентифицировать возбудителя заболевания и определить его чувствительность к антибактериальным средствам.

Увеличение количества медицинских манипуляций с высокими рисками травматизации, проводимых с диагностической и лечебной целями, также способствует возникновению и развитию инфекций, вызванных нетипичной микрофлорой и/или необычной ее локализацией.

Отмечается смена возбудителей, вызывающих бактериальные инфекционные болезни, у больных с различными иммунодефицитами, а также у пожилых лиц с хроническими заболеваниями.

В силу разных причин в клинической медицине, особенно в амбулаторной практике, достаточно редко проводятся бактериологические исследования, что определяет проведение преимущественно эмпирической противомикробной терапии. Ощущается дефицит российских региональных эпидемиологических исследований частоты встречающихся возбудителей при различных заболеваниях и динамики развития резистентности к ним.

В стремлении опередить развитие резистентности микробов современная фармхимия создает все новые и новые противомикробные препараты. В России в настоящее время используется более 30 различных групп противомикробных средств, а число препаратов (без учета генериков) приближаются к 200, что требует от врача больших усилий в освоении и работе с этой группой ЛС.

МИКРООРГАНИЗМЫ И ИХ СВОЙСТВА. ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

К микроорганизмам, вызывающим инфекционные заболевания у человека, относятся: *бактерии, грибы, прионы, вирусы, паразитические простейшие, паразитические черви и антропоиды*. Последние чаще всего представлены членистоногими эктопаразитами — чесоточными клещами, вшами. Исходя из этого, выделяют различные группы химиопрепаратов, причем наиболее широко распространены антибактериальные препараты и практически нет антиприоновых ЛС. Большинство инфекционных заболеваний вызывается микроорганизмами. Классификация микроорганизмов, вызывающих заболевание у человека, представлена на рис. 1.1.

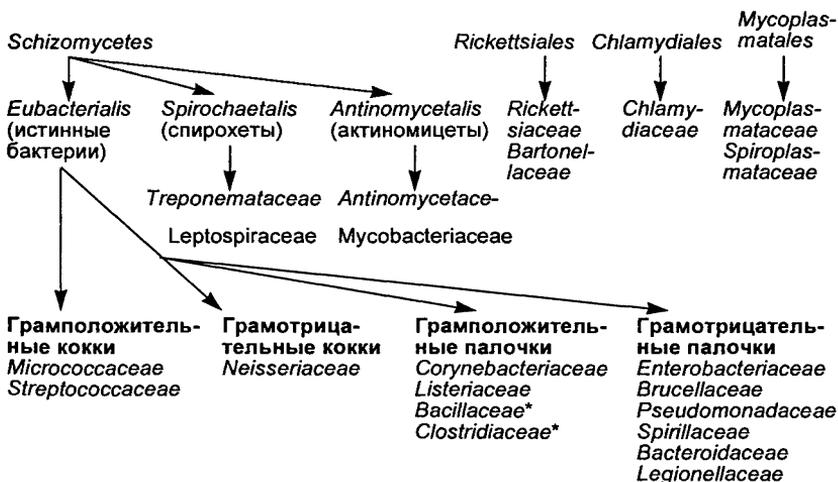


Рис. 1.1. Классификация микроорганизмов, наиболее часто вызывающих инфекционные заболевания у человека.

*Спорообразующие бактерии.

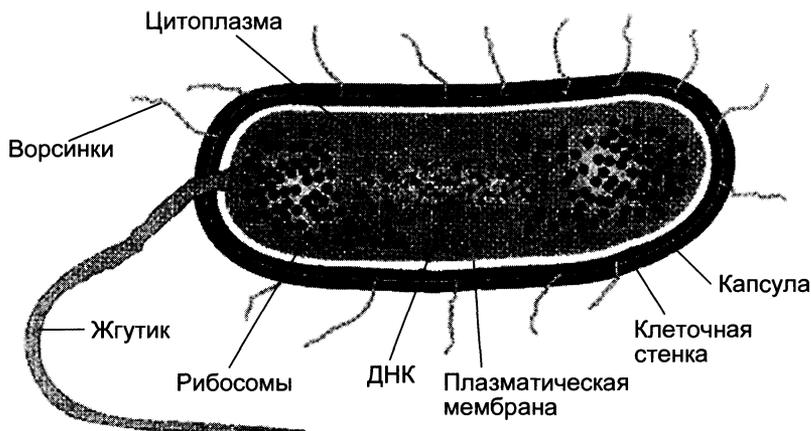


Рис. 1.2. Общее строение бактерий.

Все микроорганизмы подразделяются на клеточно-организованные и не имеющие клеточного строения. Среди микроорганизмов с клеточной организацией выделяют бактерии, грибы и простейшие. Бактериями являются одноклеточные микроорганизмы, лишенные хлорофилла и неспособные к фотосинтезу, имеющие клеточную стенку и размножающиеся преимущественно путем деления клетки (рис. 1.2).

Бактерии относятся к организмам с прокариотическим типом организации клетки, которые, в отличие от клеток животных и растений, не имеют ядра, ограниченного ядерной мембраной.

Дифференцируют внутреннее строение бактерий, пограничные и поверхностные структуры. По внутреннему строению бактерии практически не различаются.

В цитоплазме всех бактерий имеются нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК), рибосомы и гранулы с питательными веществами. Основной нуклеиновой кислотой, несущей генетическую информацию, является дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК). Бактериальная ДНК существует в виде **хромосом** и **плазмид**. Важную роль в функционировании хромосомной ДНК играют ферменты топоизомеразы, наиболее значимые из них — ДНК-гираза (топоизомераза II) и топоизомераза IV, являющиеся мишенью действия хинолоновых АМП.

Плазмиды представляют собой внехромосомные кольцевые молекулы ДНК. Их размеры намного меньше, чем у хромосомы. Плазмиды относятся к подвижным генетическим элементам, т. е. они способны в отличие от хромосом передаваться от одной бактериальной клетки к другой. Этот процесс является одним из основных путей генетического обмена у бакте-

рий. У ряда бактерий плазмиды могут отсутствовать. В их состав могут входить гены, определяющие устойчивость бактерий к факторам внешней среды, в том числе и к антибиотикам.

Рибосомы представляют собой органеллы, синтезирующие белок. Они представлены большой (50S) и малой (30S) субъединицами, в свою очередь состоящими из рибосомальных РНК (рРНК) и белков. Синтез белка в рибосомах — это сложный многоэтапный процесс, в результате транскрипции синтезируется молекула одноцепочечной информационной РНК (иРНК), кодирующей определенный ген. Собственно синтез белка происходит в процессе **трансляции** — считывания информации с молекулы иРНК на бактериальных рибосомах. Рибосомы присоединяются к молекуле иРНК и двигаются вдоль нее. Необходимые для построения белка аминокислоты доставляются к рибосомам транспортной РНК (тРНК) и включаются в растущую полипептидную цепь. Вдоль одной из молекул иРНК обычно выстраиваются несколько рибосом, образующих полисому. При росте бактерий и в период интенсивного синтеза белка до 80-90 % рибосом входит в состав полисом.

Рибосомы являются мишенью действия многих антибиотиков, угнетающих биосинтез белка. С большой субъединицей рибосом связываются макролидные и линкозамидные антибиотики, хлорамфеникол; с малой субъединицей — аминогликозидные и тетрациклиновые антибиотики.

Кроме нуклеиновых кислот и рибосом в цитоплазме бактерий можно обнаружить гранулы, содержащие запасы питательных веществ: полисахариды, липиды, фосфаты и др.

Пограничные структуры бактерий. В составе пограничных структур бактерий, отделяющих цитоплазму от окружающей среды, выделяют цитоплазматическую мембрану (ЦПМ), клеточную стенку, пептидогликан (муреин).

Цитоплазматическая мембрана (ЦПМ). ЦПМ у всех бактерий имеет принципиально одинаковую структуру. Для бактерий характерна ЦПМ, которая отделяет содержимое клетки (цитоплазму) от внеклеточной среды. ЦПМ представляет собой двойной слой из молекул фосфолипидов, состоящих из фосфата и двух жирных кислот (фосфолипидный бислой).

В состав ЦПМ бактериальных клеток входит также значительное количество белков (около 200). К мембранным белкам, в частности, относятся бактериальные цитохромы. Белки выполняют различные функции:

- генерацию энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ);
- активную транспортировку через ЦПМ, которая является непроницаемым осмотическим барьером. Внутрь бактериальной клетки активно транспортируются аминокислоты, органические кислоты, неорганические соли, а

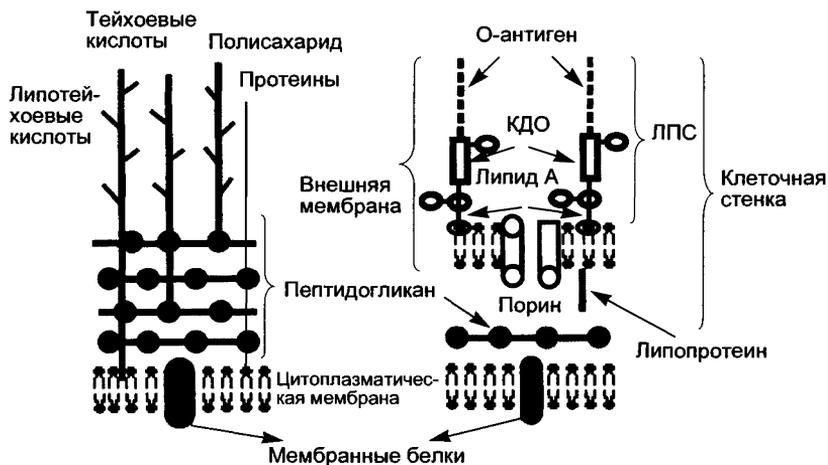


Рис. 1.3. Внешние структуры грамположительных и грамотрицательных бактерий.

из нее выводятся продукты метаболизма, токсины и другие факторы вирулентности белковой природы.

Благодаря тому что значительная часть мембранных белков не фиксирована в определенных точках, а способна к перемещению, ЦПМ представляет собой динамичную, постоянно меняющуюся структуру.

Клеточная стенка. У бактерий, не имеющих капсулы или слизистого слоя, клеточная стенка непосредственно контактирует с внешней средой и служит механическим барьером между протопластом и внешней средой, придавая клеткам определенную форму и механически защищая их от проникновения избытка воды. Строение клеточной стенки у различных бактерий различно (рис. 1.3). Это приводит к определенному окрашиванию бактерий по методу Грама. Способность микроорганизмов приобретать различную окраску послужило основанием для разделения их на две большие группы: грамположительные (окрашивающиеся в сине-фиолетовый цвет) и грамотрицательные (окрашивающиеся в красный цвет). Различия в характере окраски по Граму коррелируют с фундаментальными особенностями строения внешних структур бактериальной клетки.

Пептидогликан. Снаружи цитоплазматической мембраны у всех бактерий находится слой пептидогликана, ответственный за поддержание специфической формы бактерии и выдерживающий внутриклеточное давление, достигающее нескольких атмосфер. Пептидогликан состоит из параллельных полисахаридных цепей, образующих вокруг микробной клетки каркас,

жесткость которого обеспечивается поперечными сшивками между полисахаридными цепями. Полисахаридные цепи пептидогликана состоят из чередующихся молекул N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамина, соединенных между собой посредством β -1,4-гликозидных связей. Поперечные сшивки формируются за счет замыкания ковалентных связей между короткими боковыми цепями аминокислотной природы, отходящими под прямым углом от основных полисахаридных цепей. Замыкание поперечных сшивок осуществляет группа специализированных ферментов. Специфически подавляют функцию этих ферментов β -лактамы антибиотики, в чем и заключается механизм действия этих ЛС. Благодаря способности связываться с пенициллином, ферменты получили название **пенициллинсвязывающие белки (ПСБ)**. Несмотря на принципиальное сходство в строении пептидогликана, у грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов имеются и определенные различия. По химическому составу пептидогликан грамотрицательных бактерий несколько отличается от пептидогликана грамположительных бактерий. У **грамположительных бактерий** молекулы пептидогликана образуют сложную и многослойную пространственную структуру. Муреиновый слой у многих видов ковалентно связан с тейхоевыми и тейхуроновыми кислотами, которые могут входить в состав рецепторов для некоторых бактериофагов. В составе клеточной стенки некоторых грамположительных бактерий возможно наличие небольшого количества полисахаридов, белков и липидов. У большинства видов **грамотрицательных бактерий** пептидогликановый слой образует одно- или двухслойную структуру, сшитую редкими поперечными связями между гетерополисахаридными цепями.

Более важным различием в структуре клеточной стенки является наличие у грамотрицательных бактерий дополнительной внешней (наружной) мембраны, располагающейся снаружи от пептидогликанового слоя. Внешняя мембрана грамотрицательных микроорганизмов, в отличие от цитоплазматической мембраны, асимметрична. Ее внутренний слой составляют молекулы фосфолипидов, структура внешнего слоя более сложная. В его состав, кроме фосфолипидов, в значительном количестве входят молекулы липополисахарида (ЛПС).

Молекула ЛПС состоит из трех фрагментов:

- 1) консервативной структуры — липида А (практически одинакового у всех грамотрицательных бактерий);
- 2) относительно консервативной олигосахаридной структуры: 2-кето-3-деоксиоктоновой кислоты (KDO — коровой зоны, или ядра);
- 3) высоковариабельных полисахаридных цепей (О-специфические цепи), имеющих уникальное строение у каждого вида микроорганизмов.

Липидный фрагмент молекулы ЛПС обладает гидрофобными свойствами, а полисахаридный — гидрофильными. В соответствии с этими свойствами липидный фрагмент ориентирован внутрь внешней мембраны, а полисахаридный — наружу.

ЛПС грамотрицательных бактерий, прежде всего его фрагмент липид А, играет ключевую роль в **патогенезе системной воспалительной реакции**, являясь наиболее активным из всех известных стимуляторов продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли). Липополисахаридный слой практически не проницаем для экзогенных гидрофильных соединений, к которым относится большинство питательных веществ (сахаров, аминокислот) и антибиотиков. Транспорт перечисленных соединений внутрь бактериальной клетки осуществляется через воронкообразные белковые структуры (**порины, пориновые каналы**), встроенные в липополисахаридный слой. Гидрофобные соединения (среди антибиотиков к таковым относятся хинолоны, макролиды и тетрациклины) способны диффундировать через липополисахаридный слой. Сравнительно высокомолекулярные гидрофильные антибиотики, такие как гликопептиды, природные пенициллины, с трудом проникают через пориновые каналы грамотрицательных бактерий, чем и объясняется природная устойчивость этих микроорганизмов к перечисленным препаратам. Кроме поринов, в состав внешней мембраны грамотрицательных микроорганизмов входят и другие белки, выполняющие транспортные функции.

По форме выделяют три группы бактерий: сферические (кокки), цилиндрические (палочки), спиральные (спириллы).

По характеру жизнедеятельности и клеточного дыхания выделяют анаэробные (не используют кислород при дыхании) и аэробные бактерии, причем последние бывают облигатными (обязательными) и факультативными (в зависимости от условий внешней среды) аэробами.

По способности окрашиваться и удерживать краситель — кристаллический фиолетовый (окраска по Граму) — выделяют грамположительные и грамотрицательные микробы.

Спирохеты — подвижные микроорганизмы, характеризующиеся нитевидной, спиральной формой, клеточная стенка которых представлена цитоплазматической мембраной.

Актиномицеты — микроорганизмы, образующие мицелий и занимающие промежуточное положение между бактериями и грибами.

Риккетсии и хламидии — облигатно внутриклеточно паразитирующие микроорганизмы, не растущие на искусственных питательных средах и занимающие промежуточное положение между бактериями и вирусами.

Микоплазмы — микроорганизмы, не имеющие клеточной стенки, но, в отличие от вирусов, растущие на искусственных

питательных средах и способные паразитировать вне клеток макроорганизма.

К основным характеристикам микроорганизмов относятся патогенность, вирулентность, метаболическая активность, инвазивность.

Патогенность — способность микроорганизмов вызывать инфекционное заболевание у человека. Выделяют патогенные бактерии: например, *Shigella dysenteriae* (дизентерия), *Neisseria gonorrhoeae* (гонорея), *Yersinia pestis* (чума), и условно-патогенные бактерии — *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* и др.

Вирулентность — степень патогенности.

Метаболическая активность — продуцирование бактериями биологически активных веществ, например экзотоксинов, ферментов, β-лактамаз и др.

Инвазивность — способность микроорганизмов преодолевать защитные барьеры и диссеминировать в макроорганизме.

Список литературы

1. Коротяев А. И., Бабичев С. А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. — СПб., Специальная литература, 1998.
2. Рациональная антимикробная терапия / Под общ. ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. — М., Литтерра, 2003.
3. Яковлев С. В., Яковлев В. П. Современная антимикробная терапия в таблицах // Consilium medicum. 2001. — Т. 3, № 1.
4. Whittaker R. H., Margulis L. Protist classification and the kingdoms of organisms // Biosystems. — 1978. — Vol. 10, N 1–2. — P. 3–18.
5. Woese C. The universal ancestor // PNAS. — 1998. — Vol. 95, N 12. — P. 6854–6854.
6. Casadevall A., Pirofski L. Host-Pathogen Interactions: Basic Concepts of Microbial Commensalism, Colonization, Infection and Disease // Infect Immun. — 2000. — Vol. 68, N 12. — P. 6511–6518.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Антибактериальные химиопрепараты (препараты) представляют собой самую многочисленную группу ЛС. Разделение антиинфекционных препаратов на группы по преимущественной активности базируется на классификации возбудителей инфекционных заболеваний человека. Несмотря на различия химической структуры и механизма действия, все антиинфекционные препараты обладают рядом общих свойств:

- в отличие от большинства других групп ЛС, мишень (рецептор) антиинфекционных препаратов находится не в тканях человека, а в клетке микроорганизма или паразита;
- активность антиинфекционных препаратов не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием лекарственной устойчивости (резистентности); резистентность — неизбежное биологическое явление и предотвратить ее практически невозможно;
- резистентные возбудители представляют опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для многих других людей, даже разделенных временем и пространством, поэтому борьба с лекарственной устойчивостью в настоящее время стала глобальной проблемой.

Общепризнанной терминологии и классификации антиинфекционных препаратов не существует. Используются различные термины, имеющие одинаковый смысл. Например, противогрибковые, антимикотические или антифунгальные препараты. Другой пример синонимов: антигельминтные и противогельминтные, антипаразитарные и противопаразитарные препараты.

Антимикробные препараты (АМП) являются одной из групп антиинфекционных ЛС.

Традиционно АМП делятся на *природные* (собственно ан-

тибиотики, например пенициллин), *полусинтетические* (продукты модификации природных молекул: амоксициллин, цефазолин, хинидин) и *синтетические* (сульфаниламиды, нитрофураны). В настоящее время такое деление потеряло актуальность, так как ряд природных АМП получают путем синтеза (хлорамфеникол), а некоторые препараты, которые обычно называют антибиотиками (фторхинолоны), *de facto* являются синтетическими соединениями.

Хорошо известно деление АМП, как и других лекарственных препаратов, на группы и классы. Такое деление имеет большее значение с точки зрения понимания общности механизмов действия, спектра активности, фармакокинетических особенностей, характера НР и т. д. Между препаратами одного поколения и различающимися только на одну молекулу могут быть существенные различия, поэтому неверно рассматривать все препараты, входящие в одну группу (класс, поколение), как взаимозаменяемые. Так, среди цефалоспоринов III поколения клинически значимой активностью в отношении синегнойной палочки обладают только цефтазидим и цефоперазон. Поэтому даже при получении данных *in vitro* о чувствительности *P. aeruginosa* к цефотаксиму или цефтриаксону их не следует применять для лечения синегнойной инфекции, так как результаты клинических испытаний свидетельствуют о высокой частоте их неэффективности.

С избирательностью тесно связано понятие о широте спектра активности антиинфекционных препаратов. Однако с позиций сегодняшнего дня деление на препараты широкого и узкого спектра действия представляется условным и подвергается серьезной критике, в первую очередь из-за отсутствия критериев для такой градации. Спорным является представление о том, что препараты широкого спектра активности более «надежны», более «сильны», а применение антибиотиков с узким спектром в меньшей степени способствует развитию резистентности и т. д. При этом не учитывается приобретенная резистентность, вследствие чего, например, тетрациклины, которые в первые годы применения были активны в отношении большинства клинически значимых микроорганизмов, в настоящее время потеряли значительную часть своего спектра активности именно из-за развития приобретенной резистентности у пневмококков, стафилококков, гонококков, энтеробактерий. Цефалоспорины III поколения обычно рассматриваются как препараты с широким спектром активности, однако они не действуют на MRSA, многие анаэробы, энтерококки, листерии, атипичные возбудители (хламидии, микоплазмы) и др.

Более целесообразно рассматривать АМП с точки зрения клинической эффективности при инфекции определенной органной локализации, так как клинические доказательства эф-

фективности, полученные в хорошо контролируемых (сравнительных, рандомизированных, проспективных) клинических испытаниях, имеют несомненно более важное значение, чем условный ярлык типа «антибиотик широкого» или «узкого» спектра активности.

2.1. Классификация антибактериальных лекарственных средств по групповой принадлежности

Пенициллины:

- природные пенициллины — бензилпенициллин (калиевая, натриевая, новокаиновая соли), бензатинпенициллин (дибензилендиаминовая соль), феноксиметилпенициллин;
- полусинтетические пенициллиназоустойчивые пенициллины — оксациллин (метициллин — остается тестовым препаратом для определения чувствительности стафилококков к АБП);
- полусинтетические пенициллины широкого спектра действия, разрушающиеся пенициллиназой, — азлоциллин, амоксициллин, ампициллин, карбенициллин, карфециллин, пиперациллин, тикарциллин;
- комбинированные пенициллины — (ампициллин + оксациллин), (ампициллин + сульбактам), (амоксициллин + клавулановая кислота), (пиперациллин + тазобактам), (тикарциллин+ клавулановая кислота).

Цефалоспорины:

- I поколения — цефадроксил, цефазолин, цефалексин, цефалотин;
- II поколения — цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефуроксим;
- III поколения — цефиксим, цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон;
- IV поколение — цефепим, цефпиром;
- комбинированные цефалоспорины — цефоперазон + сульбактам.

Карбапенемы:

- имипенем + циластин, меропенем, эртапенем натрия.

Монобактамы:

- азтреонам.

Аминогликозиды:

- I поколения — виомицин, канамицин, мономицин, неомицин, стрептомицин;
- II поколения — гентамицин, нетилмицин, сизомицин, тобрамицин;
- III поколения — амикацин.

Макролиды:

- азитромицин, джозамицин, кларитромицин, mideкамицин, олеандомицин, рокситромицин, спирамицин, эритромицин.

Линкозамиды:

- клиндамицин, линкомицин.

Гликопептиды:

- ванкомицин, тейкопланин.

Оксазолидиноны:

- линезолид.

Тетрациклины:

- доксициклин, окситетрациклин, тетрациклин.

Хинолоны и фторхинолоны:

- оксолиновая кислота, налидиксовая кислота, пипемидовая кислота;
- фторхинолины: гемифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин.

Полипептиды:

- полимиксин В, полимиксин М, ристомицин.

Сульфаниламиды:

- короткого действия — норсульфазол, стрептоцид, сульфазетидол, сульфацил-натрий, сульфадимезин, сульфазоксазол;
- средней продолжительности действия — сульфазин, сульфаметоксазол, сульфомоксал;
- длительного действия — сульфапиридазин, сульфадиметоксин, сульфамонетоксин;
- сверхдлительного действия — сульфаметоксипиразин, сульфадоксин;
- сульфаниламиды комбинированные с диамидопиримидинами — ко-тримоксазол.

Нитрофураны:

- нитрофурал, нитрофурантоин, нифурател, нифуроксазид, фуразидин, фуразолидон.

Оксихинолины:

- нитроксолин, хлорхиналдол.

Нитроимидазолы:

- метронидазол, орнидазол, тинидазол.

Фузидины:

- фузидиевая кислота.

Фениколы:

- хлорамфеникол.

Ансамицины (рифампицины):

- рифабутин, рифамицин, рифампицин.

Хиноксалины:

- диоксидин.

2.2. Классификация антибактериальных лекарственных средств по механизму и типу действия

Идеальное противомикробное средство должно обладать **избирательной токсичностью**. Этот термин подразумевает наличие у препарата повреждающих свойств в отношении возбудителя заболеваний у человека и отсутствия таковых в отношении организма человека. Во многих случаях такая избирательность токсического действия оказывается скорее относительной, чем абсолютной. Это означает, что препарат губительно действует на возбудителя инфекционного процесса в таких концентрациях, которые являются переносимыми для организма человека [6]. Избирательность токсического действия обычно связана с угнетением биохимических процессов, которые происходят в микроорганизме и являются существенными для него, но не для организма человека.

Основные механизмы действия антимикробных ЛС представлены на рис. 2.1.

По характеру и механизму действия антибактериальные средства подразделяются на следующие группы.

Бактерицидные лекарственные средства:

- **ингибиторы клеточной стенки**, действующие только на делящиеся клетки (подавляют активность ферментов, участвующих в синтезе пептидогликана, лишая клетку основного каркаса, а также способствуют активации аутолитических процессов): пенициллины, цефалоспори-

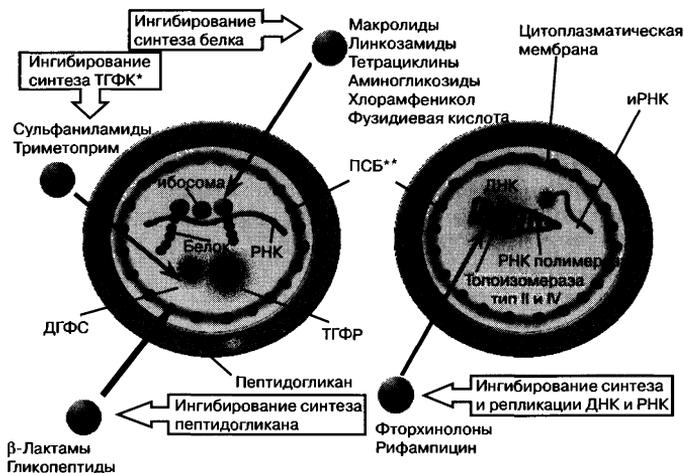


Рис. 2.1. Механизмы действия антибиотиков.

ТГФК — тетрагидрофолевая кислота; ДГФС — дигидрофолатсинтетаза; ТГФР — тетрагидрофолатредуктаза; ПСБ — пенициллинсвязывающие белки.

ны, другие β -лактамы антибиотики, ристомидин, циклосерин, бацитрацин, ванкомицин;

- **ингибиторы функции цитоплазматической мембраны**, действуют на делящиеся и покоящиеся клетки (меняют проницаемость мембран, вызывая утечку клеточного материала) — полимиксины;
- **ингибиторы функции цитоплазматической мембраны и синтеза белка**, действуют на делящиеся и покоящиеся клетки — аминогликозиды, новобиоцин, грамицидин, хлорамфеникол (в отношении некоторых видов *Shigella*);
- **ингибиторы синтеза и репликации ДНК и РНК — ингибиторы ДНК-гиразы** (хинолоны, фторхинолоны) и рифампицин;
- **препараты, нарушающие синтез ДНК** (нитрофураны, производные хиноксалина, нитроимидазола, 8-оксихинолина).

Бактериостатические лекарственные средства:

- **ингибиторы синтеза белка** — хлорамфеникол, тетрациклины, макролиды, линкомицин, клиндамицин, фузидин.

2.2.1. β -Лактамные АМП

В группу β -лактамов антибиотиков входят препараты, имеющие в структуре бета-лактамовое кольцо: природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. С учетом высокой клинической эффективности и низкой токсичности β -лактамы антибиотики составляют основу современной антимикробной терапии, занимая основное место при лечении различных бактериальных инфекций.

Механизм действия β -лактамов заключается в нарушении образования клеточной стенки бактерий за счет необратимого связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ) микробной стенки делящихся микроорганизмов. Эти белки по своей природе являются ферментами, обеспечивающими синтез бактериальной клеточной стенки. Нарушение их функции вызывает гибель микробной клетки. В свою очередь одинаковый механизм действия определяет сходные механизмы резистентности, а также целый ряд общих свойств данных препаратов (бактерицидное действие, синергизм с аминогликозидами, низкую токсичность, возможность перекрестной аллергии у пациентов и т. д.).

2.2.2. Аминогликозиды

Аминогликозиды относятся к ингибиторам синтеза белка на стадии связывания с 30S субъединицей бактериальной рибосомы. В процессе связывания нарушается порядок чередова-

ния аминокислот при считывании генетического кода на уровне «информационная РНК — белок». В дальнейшем «ошибочные» аминокислоты инкорпорируются в растущие пептидные цепи с образованием неполноценных белковых молекул, не выполняющих функций бактериальных протеинов (нарушение проницаемости клеточных мембран, неполная бактерицидность) и другие функции клетки, поддерживающие ее жизнеспособность. Процесс связывания аминогликозидов с микробной клеткой энергозависим и осуществляется за счет энергии аэробного метаболизма.

2.2.3. Макролиды, линкозамиды и стрептограмин

Указанные группы АМП объединяют в группу MLS-антибиотиков. Они имеют одинаковый механизм действия: обратимо связываются с различными доменами каталитического пептидил-трансферазного центра 50S субъединицы рибосом. В результате этого нарушаются процессы транслокации/транспептидации и преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка, что приводит к нарушению сборки белковой молекулы. Эти антибиотики в отношении большинства микроорганизмов обладают бактериостатическим действием, однако в зависимости от концентрации могут оказывать бактерицидное действие на стафилококки, стрептококки и анаэробы. Обладают умеренно выраженным постантибиотическим эффектом.

2.2.4. Гликопептиды

Гликопептиды проявляют несколько механизмов антимикробного действия, нарушая:

- второй этап синтеза клеточной стенки бактерий, блокируя образование пептидогликана (гликопептиды и β -лактамы воздействуют на разные этапы синтеза пептидогликана);
- структуру и функцию цитоплазматической мембраны;
- синтез РНК на уровне рибосом.

На большинство микроорганизмов гликопептиды действуют бактерицидно; бактериостатически действуют на энтерококки, коагулазонегативные стафилококки и на некоторые стрептококки группы *Viridans*. Обладают незначительным ПАЭ.

2.2.5. Оксазолидиноны

Механизм действия оксазолидинонов связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки. В отличие от других антибиотиков, ингибирующих синтез белка,

они действуют на ранних этапах трансляции (необратимое связывание с 30S и 50S субъединицами рибосом) в результате чего нарушаются процесс образования 70S-комплекса и формирование пептидной цепи. В результате уникального механизма действия не отмечается перекрестной устойчивости микроорганизмов к линезолиду и другим антибиотикам, действующим на рибосомы (макролиды, линкозамиды, стрептограммины, аминогликозиды, тетрациклины и хлорамфеникол).

2.2.6. Тетрациклины

Тетрациклины обладают бактериостатическим действием, подавляют синтез белка в бактериальной клетке на уровне 30S субъединицы рибосомы.

2.2.7. Хинолоны и фторхинолоны

Хинолоны являются производными нафтиридина и хинолина. Фторхинолоны синтезированы путем введения в молекулу хинолона нафтиридина одного, двух или трех атомов фтора, что привело к созданию группы ЛС с широким антимикробным спектром действия, с хорошими фармакокинетическими характеристиками, относительно низкой токсичностью.

Хинолоны и фторхинолоны обладают бактерицидным действием, ингибируют ключевой фермент бактерий — ДНК-гиразу (топоизомеразы II), определяющий процесс биосинтеза ДНК и деления клетки, и топоизомеразу IV, нарушая тем самым синтез ДНК микробной клетки. Некоторые фторхинолоны — ломефлоксацин и моксифлоксацин — ингибируют топоизомеразы II и IV.

Каждый из ферментов состоит из четырех субъединиц. ДНК-гираза состоит из двух *gyrA* и двух *gyrB* субъединиц (соответствующие гены *gyrA* и *gyrB*). Топоизомеразы IV — из субъединиц *parC* и *parE* (соответствующие гены *parC* и *parE*). Гены обоих ферментов локализованы на бактериальной хромосоме.

Поскольку топоизомеразы выполняют несколько различные функции, то для подавления жизнедеятельности микробной клетки достаточно ингибировать активность только одного фермента, активность второго может сохраняться. Эта особенность объясняет тот факт, что для всех хинолонов можно выделить первичную и вторичную мишень действия. Первичной мишенью является тот фермент, к которому данный хинолон проявляет наибольшее сродство.

У грамотрицательных бактерий наибольшее сродство хинолоны проявляют к ДНК-гиразе, благодаря чему именно этот фермент является первичной мишенью их действия.

У грамположительных бактерий для большинства хинолонов основной (первичной) мишенью действия является топоизомераза IV, а для спарфлоксацина и гатифлоксацина — ДНК-гираза. Моксифлоксацин и гемифлоксацин, вероятно, обладают приблизительно одинаковым средством к обоим ферментам. Хинолоны, которые проявляют абсолютно одинаковое средство к обоим топоизомеразам, не существует.

Фторхинолоны имеют достаточно выраженный постантибиотический эффект.

2.2.8. Полипептиды

Полипептиды (полимиксины) — бактерицидные антибиотики. Они нарушают осмотическую целостность клеточных мембран, взаимодействуя с липополисахаридами и фосфолипидами наружной мембраны микробной клетки; конкурентно вытесняют двухвалентные катионы (кальций и магний) из фосфатных групп мембранных липидов; нарушение клеточных барьеров приводит к выведению внутриклеточных компонентов клетки и ее гибели.

2.2.9. Сульфаниламиды

Механизм действия основан на подавлении синтеза фолиевой кислоты. Парааминобензойная кислота (ПАБК) необходима большинству микроорганизмов для синтеза фолиевой кислоты, которая используется микробной клеткой для образования нуклеиновых кислот. Бактериостатический эффект СА основан на их структурном сходстве с парааминобензойной кислотой (ПАБК). Поэтому в средах, где имеется много ПАБК (гной, тканевый распад), активность СА значительно снижается. По этой же причине они слабо действуют в присутствии прокаина (новокаина), гидролизующихся с образованием ПАБК.

Антимикробная активность СА определяется их средством к рецепторам микробных клеток (т. е. способностью конкурировать за рецепторы с ПАБК).

При этом опасности повреждения клеток макроорганизма нет, поскольку в них не происходит синтеза фолиевой кислоты (человек получает ее только с пищей).

2.2.10. Нитрофураны

Нитрофураны как акцепторы кислорода нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез ДНК (в меньшей степени РНК) в микробной клетке. В процессе внутриклеточной трансформации (восстановление нитрогруппы под влиянием бактериальных флавопротеинов) образуются

метаболиты нитрофуранов, которые оказывают цитотоксическое действие. Цитотоксическое действие нитрофуранов и нарушение ими клеточного дыхания обуславливают активность некоторых ЛС в высоких концентрациях (фуразолидон, нифурател) в отношении не только бактерий, но и простейших — лямблии, трихомонады, дизентерийная амеба.

Нитрофураны подавляют продукцию токсинов и снижают опасность интоксикации. Под влиянием нитрофуранов микробы теряют устойчивость к фагоцитозу, и фагоцитарная активность макрофагов и гранулоцитов повышается.

2.2.11. Оксихинолины

Производные 8-оксихинолина реализуют бактерицидное действие путем комплексования ЛС с ионами металлов, необходимых для активации ферментных систем микроорганизмов. Избирательно ингибируют синтез нуклеиновых кислот и репликацию ДНК. Нарушают окислительно-восстановительные процессы в клетке, синтез мембранных белков и дыхательных ферментов.

2.2.12. Нитроимидазолы

Нитроимидазолы относятся к ДНК-тропным ЛС с избирательной активностью в отношении микроорганизмов, имеющих ферментные системы (нитроредуктазы), способные восстанавливать нитрогруппу. После проникновения в микробную клетку нитроимидазолы под влиянием клеточных редуказ превращаются в высокотоксичные метаболиты, разрушающие нуклеиновые кислоты. Характеризуются бактерицидным типом действия, проявляют ПАЭ (до 3 ч в отношении анаэробных бактерий).

2.2.13. Фузидины

Фузидиевая кислота ингибирует в микробной клетке синтез белка на уровне рибосом; ЛС взаимодействует с так называемым фактором элонгации микробной клетки, который необходим для процесса транслокации на рибосоме при образовании пептидных связей. В высоких концентрациях фузидиевая кислота ингибирует также процесс связывания тРНК с донорскими участками рибосом. Фузидиевая кислота не нарушает синтез белка в клетках эукариот.

Обладает бактериостатическим типом действия, в высоких концентрациях проявляет бактерицидный эффект в отношении наиболее чувствительных микроорганизмов.

2.2.14. Фениколы

Хлорамфеникол угнетает синтез белка бактерий на уровне рибосомы 70S, связываясь с белком субъединицы 50S. Оказывает бактериостатическое действие на большинство чувствительных микроорганизмов.

2.2.15. Рифамицины

Рифамицины подавляют ДНК-зависимый синтез РНК-полимеразы с формированием стабильного комплекса ЛС — энзим. Клетки полимеразы млекопитающих менее чувствительны к действию антибиотиков. ЛС, угнетающие синтез белков микробной клетки, обладают клинически значимым постантибиотическим эффектом (ПАЭ) в отношении чувствительных микроорганизмов, что, по-видимому, связано с их фиксацией в течение определенного времени в местах связывания на рибосомах.

Клиническое значение ПАЭ заключается во влиянии на режим дозирования АМП.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ

3.1. Методы бактериологического контроля

Для выявления возбудителей болезни используются классические методы бактериологической диагностики:

- бактериоскопия нативного материала;
- бактериоскопия окрашенного мазка по Граму;
- бактериологическое исследование (посев на твердые и жидкие среды с определением величины контаминации и чувствительности возбудителя к антимикробным ЛС).

Из всех методов определения чувствительности бактерий к антибиотикам диско-диффузионный метод (ДДМ) является наиболее распространенным [7] (рис. 3.1.). При определении чувствительности ДДМ на поверхность агара в чашке Петри наносят бактериальную суспензию тестируемого микроорганизма определенной плотности, затем помещают диски, содержащие антибиотик. Диффузия антибиотика в агар приводит к формированию зоны подавления роста микроорганизмов вокруг дисков [7]. Результаты учитываются по величине диаметра зоны подавления роста.

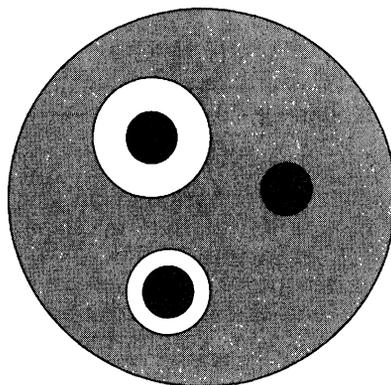


Рис. 3.1. Определение чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом.

Нет зоны подавления роста микроорганизма вокруг диска с антибиотиком — микроорганизм резистентен к антибиотику (3). Зона подавления роста микроорганизма вокруг диска с антибиотиком — микроорганизм чувствителен к антибиотику (1) или умеренно резистентен (2).

Е-тест — стандартизированный метод определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам *in vitro* на чашке Петри с агаром. Основан на определении минимальной подавляющей концентрации (МПК) в точке пересечения эллипсовидной зоны подавления роста микроорганизма вокруг пластиковой полоски Е-теста.

На основании полученных диаметров зон подавления роста микроорганизмов вокруг дисков с антибиотиками и Е-теста тестируемые штаммы подразделяются на чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные. Для разграничения этих трех категорий чувствительности (или резистентности) между собой используют так называемые пограничные значения (*breakpoints*) диаметров зон подавления микроорганизмов. Погораничные значения не являются неизменными величинами. Они могут пересматриваться с течением времени в зависимости от появления новых данных о механизмах резистентности [21].

Таким образом, размер зоны подавления роста позволяет косвенно судить о концентрации антибиотика, подавляющей рост данного штамма микроорганизма.

3.1.1. Оценка противомикробной активности *in vitro*

Чувствительность возбудителя к антибактериальному препарату характеризуется минимальной концентрацией антибиотика в питательной среде, подавляющей рост микроорганизмов. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) — это наименьшая концентрация противомикробного препарата, которая через определенный период времени приостанавливает рост специфических микроорганизмов *in vitro*. Результаты определения чувствительности анализируются по отдельным видам микроорганизмов и их штаммов. Данные представляют как концентрацию препарата, необходимую для подавления 50 % штаммов (МПК₅₀) и концентрацию, необходимую для подавления 90 % штаммов (МПК₉₀).

Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) — это наименьшая концентрация противомикробного препарата, вызывающая гибель посеянных на питательную среду микроорганизмов через определенный период времени.

Более точным является количественный метод (метод разведений), позволяющий определить МПК антибиотика в мкг/мл. С этой целью делают серийные разведения антибиотика и добавляют их в жидкую или плотную питательную среду, а затем определяют, при какой минимальной концентрации антибиотика произошло подавление роста исследуемого штамма возбудителя [7].

Чувствительные микроорганизмы

К чувствительным с микробиологической точки зрения микроорганизмам относят бактерии наиболее чувствительной (дикой, или природной) субпопуляции и не имеющие приобретенных механизмов резистентности [22]. Рост возбудителей прекращается при средних терапевтических концентрациях лекарства в сыворотке крови (после назначения обычных доз). Клинически к чувствительным относят бактерии (с учетом параметров, полученных *in vitro*), если при лечении стандартными дозами антибиотика инфекций, вызванных этим микроорганизмом, наблюдается хороший терапевтический эффект [22]. При отсутствии достоверной клинической информации подразделение на категории чувствительности базируется на совместном учете данных, полученных *in vitro*, и фармакокинетики, т. е. на концентрации антибиотика, достигаемой в месте инфекции (или в сыворотке крови).

Резистентные микроорганизмы

Резистентность — устойчивость микроорганизмов к АМП.

При микробиологической интерпретации к резистентным относят микроорганизмы, имеющие приобретенные механизмы резистентности [22].

Устойчивые (резистентные) микроорганизмы — бактериостатический эффект может быть достигнут только *in vitro* при высоких концентрациях лекарственного препарата, являющихся токсичными для человека. Резистентность определяют как появление субпопуляции микроорганизмов, для которых МПК и МБК выше, чем для исходного штамма.

О клинической резистентности речь идет в случае, если нет эффекта от антибактериальной терапии при использовании общепринятых максимально допустимых доз антибиотиков [22].

Микроорганизмы с умеренной резистентностью

С точки зрения микробиологии к бактериям с умеренной резистентностью относят субпопуляцию, находящуюся в соответствии со значением минимальной подавляющей концентрации (МПК) между чувствительными и резистентными микроорганизмами.

Клинически промежуточная резистентность бактерий подразумевается в случае, если инфекции, вызванные такими штаммами, могут иметь различный терапевтический исход. Так, лечение может быть успешным, если антибиотик используется в максимальной терапевтической дозе и/или если инфекция локализуется в месте, где антибактериальный препарат

способен создавать высокую концентрацию, например в моче [22].

Часто штаммы с промежуточной резистентностью и резистентные бактерии объединяют в одну категорию нечувствительных микроорганизмов.

NCCLS (Национальный комитет по клиническим и лабораторным стандартам) — общественная организация в США — рекомендует следующие правила трактовки результатов определения чувствительности микроорганизма к антибиотикам: если диаметр зоны угнетения роста микроорганизма свыше 16 мм, то он чувствителен, 13-15 мм — слабо (промежуточно) чувствителен, менее 12 мм — резистентен.

Специалисты FDA (Администрация по контролю качества пищевых и лекарственных продуктов — США), оперирующие клиническими данными, считают, что антибиотик с промежуточной чувствительностью будет эффективен в случае достижения терапевтических концентраций в очаге инфекции.

Следует отметить, что клиническая интерпретация чувствительности бактерий к антибиотикам является относительно условной, поскольку исход терапии зависит не только от активности антибактериального препарата *in vitro* в отношении возбудителя инфекции, но и от ряда других факторов, например от локализации инфекции, фармакокинетики антибиотика.

Существует два подхода к интерпретации результатов определения чувствительности — микробиологический и клинический. Микробиологическая интерпретация основана на анализе распределения значений концентрации антибиотика, подавляющей жизнеспособность бактерий. Основой клинической интерпретации является предполагаемый эффект от антибактериальной терапии.

Методы определения возможности и частоты появления резистентных микроорганизмов:

- посев большого количества материала на среду, содержащую противомикробное средство в высокой концентрации;
- последовательный пассаж микроорганизмов через возрастающие концентрации препарата;
- оценка возможности перекрестной резистентности к противомикробным препаратам одной группы;
- исследование способности проникновения внутрь клетки и определение внутриклеточной концентрации препаратов, действующих против внутриклеточных микроорганизмов (например, микобактерий, хламидий и *Legionella spp.*).

Виды резистентности:

- *природная* — генетически обусловленное отсутствие чув-

ствительности микроорганизма к противомикробным средствам (например, устойчивость вирусов к антибиотикам, грамотрицательных бактерий к бензилпенициллину, анаэробных бактерий к цефалоспорином I поколения и др.);

— **приобретенная** — устойчивость возникает в результате мутации отдельных штаммов бактерий и селекции устойчивых клонов микроорганизмов или в результате внехромосомного (плазмидного) обмена генетической информацией между отдельными бактериальными клетками.

Выделяют два типа **приобретенной резистентности** бактерий:

— **первичная** резистентность бактерий определяет выбор препарата до начала лечения антибактериальными средствами (например, первичная устойчивость некоторых штаммов пневмококка или золотистого стафилококка к бензилпенициллину делает бессмысленным его назначение);

— **вторичная** резистентность бактерий возникает или возрастает в процессе лечения антибактериальными препаратами и требует пересмотра тактики лечения.

Резистентность микроорганизмов имеет строго специфический характер в отношении отдельных антибактериальных препаратов или нескольких препаратов в пределах одной группы. Полная перекрестная резистентность наблюдается среди устойчивых к природным тетрациклинам микробов, частичная — среди устойчивых к макролидам.

3.1.2. *Постантибиотический эффект (ПАЭ)*

В последние годы при микробиологических исследованиях проводится определение ПАЭ антимикробных ЛС. ПАЭ определяют как промежуток времени между снижением концентрации препарата ниже МПК и возобновлением логарифмического роста микробной популяции [9]. ПАЭ рассчитывают как разницу между временем, необходимым микроорганизмам, подвергшимся и не подвергшимся (контрольная группа) действию ЛС, чтобы их количество увеличилось в 10 раз по сравнению с количеством сразу после отмены ЛС. Имеется несколько механизмов, которые обуславливают наличие у препарата ПАЭ:

- нелетальное повреждение микроорганизмов;
- антибактериальный стресс;
- накопление АБП в бактериях и связывание с мишенями в бактериальной клетке (ферменты, органеллы и т. д.);
- накопление АБП в лейкоцитах и макрофагах [10].

Выраженность и продолжительность ПАЭ зависят от целого ряда факторов, таких как:

- механизм действия и физико-химические свойства АБП;

- продолжительность действия АБП;
- область инфекции (специфическое накопление ряда АБП в тканях и органах);
- концентрация АБП.

Также ПАЭ зависит от свойств возбудителя (грамположительные, грамотрицательные микроорганизмы, внутриклеточные микроорганизмы) [11]. Например, для большинства АБП ПАЭ в отношении грамотрицательных бактерий продолжается примерно 1-2 ч [12]. Продолжительность ПАЭ в исследованиях *in vitro* часто отличается от продолжительности *in vivo* [13]. Например, пенициллины обладают выраженным ПАЭ по отношению к стрептококкам *in vitro*, однако *in vivo* этот эффект отсутствует [14].

Эта характеристика АМП и показатель используются для оптимизации режима дозирования антимикробных ЛС (см. раздел 6.3.).

По степени чувствительности к антибактериальным препаратам бактерии разделяют на **чувствительные, умеренно чувствительные и резистентные**.

Для проведения всех бактериологических исследований при наличии субстрата для исследования забор материала, по возможности, проводится до начала лечения противомикробными препаратами или когда содержание введенного в организм препарата становится минимальным (обычно перед введением следующей дозы), что существенно повышает информативность и достоверность исследований. Достоверность исследований зависит также от правильности забора и транспортировки материала для исследования. С другой стороны, качественное проведение микробиологических исследований имеет большое клиническое значение, так как ошибки микробиологических исследований могут привести к нерациональному назначению и как следствие к ухудшению исхода болезни, увеличению длительности госпитального лечения и его стоимости. При тяжелом течении инфекционного заболевания, в том числе при нозокомиальных инфекциях, должен проводиться постоянный микробиологический мониторинг.

3.1.3. Возможности и ограничения традиционных методов культивирования

Традиционный для микробиологических лабораторий культуральный метод диагностики, как правило, хорошо оправдывает себя при выявлении и исследовании таких свойств, как чувствительность к антибиотикам, вирулентность легкокультивируемых микроорганизмов. Однако некоторые микроорганизмы (пневмококки, гемофилы, нейссерии, микоплазмы, облигатные анаэробы и др.) могут быть чрезвычайно чувствительными к условиям забора клинического материала, транс-

портировки и культивирования, наличие специальных факторов роста или способны к размножению *in vitro* только в культуре клеток (вирусы, хламидии, риккетсии). Медленный рост на искусственных средах таких микроорганизмов, как микобактерии и грибы, является еще одним естественным ограничением, связанным с использованием культурального метода для диагностики этих микроорганизмов. Кроме того, работа с живыми культурами выделенных возбудителей, причем не только особо опасных, но иногда и условно-патогенных, может представлять угрозу для здоровья персонала лаборатории.

Среди возбудителей болезней человека известны также и некультивируемые виды бактерий, например *Mycobacterium leprae*, *Treponema pallidum*, и многие виды вирусов, включая вирусы папилломы человека и гепатита С. Попытки выращивания их в клеточной культуре пока остаются безуспешными. Наконец, даже при успешном культивировании существует необходимость последующей идентификации выделенных микроорганизмов [3]. Традиционные микробиологические методы идентификации основаны на использовании различных фенотипических тестов, таких, как выявление специфической ферментативной активности, способности метаболизировать сахара или поддерживать рост на средах с селективными добавками. Сложность стандартизации условий подобных тестов, а также естественная фенотипическая вариабельность, присущая многим микроорганизмам, могут быть причиной неправильной идентификации.

3.2. Методы иммунологического контроля

Культуральная диагностика внутриклеточных возбудителей доступна только специализированным лабораториям, поэтому общепринятым методом является серотипирование.

Используют реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) и связывания комплемента (РСК). Для всех возбудителей доказательным является 4-кратное увеличение титров антител в парных сыворотках крови, взятых с интервалом в 2 нед. Эти методики фактически обеспечивают лишь ретроспективную диагностику. В последние годы для диагностики микоплазменной инфекции исследуют сыворотку крови на наличие специфических антител к *Mycoplasma pneumoniae* классов IgM и IgG иммуноферментным методом ELISA. Повышенные концентрации антител класса IgM свидетельствуют об острой фазе инфекционного процесса, затем повышаются концентрации антител класса IgG, которые могут сохраняться длительное время. Этот метод более чувствителен по сравнению с РСК и РНИФ и, как правило, не требует, изучения парных сывороток. Тест ELISA может также использоваться

для обнаружения антигена микоплазмы в мокроте. Для определения концентрации специфических антител к хламидиям в сыворотке крови кроме РСК и РНИФ также может применяться ELISA [31]. Для диагностики урогенитального хламидиоза используется метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) [5].

3.2.1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Современная медицина успешно использует достижения естественных наук, интенсивно применяет новые технологии для диагностики и лечения заболеваний. В последнее время к традиционным микробиологическим и иммунологическим методам лабораторной диагностики инфекционных заболеваний добавились новые, основанные на использовании молекулярно-генетических технологий.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — искусственный процесс многократного копирования (*амплификации*) специфической последовательности ДНК, осуществляемый *in vitro*.

Копирование ДНК при ПЦР осуществляется специальным ферментом — *ДНК-полимеразой*, как и в клетках живых организмов. ДНК-полимераза, двигаясь по одиночной цепи ДНК (матрице), синтезирует комплементарную ей последовательность ДНК. Важно, что ДНК-полимераза не может начать синтез цепи ДНК «с нуля», ей необходима короткая «затравочная» цепь РНК или ДНК, к которой она может начать присоединять нуклеотиды.

Основной принцип ПЦР состоит в том, что реакция полимеризации (синтеза полимерной цепи ДНК из мономерных нуклеотидных звеньев) инициируется специфическими *праймерами* (короткими фрагментами «затравочной» ДНК) в каждом из множества повторяющихся циклов. Специфичность ПЦР определяется способностью праймеров «узнавать» строго определенный участок ДНК и связываться с ним согласно принципу молекулярной *комплементарности*.

В обычной реакции ПЦР используется пара праймеров, которые «ограничивают» амплифицируемый участок с двух сторон, связываясь с противоположными цепями ДНК-матрицы. Для многократного увеличения количества копий исходной ДНК нужна цикличность реакции. Стандартная ПЦР может быть осуществлена за 1-3 ч.

Использование ПЦР в медицинской микробиологии

Среди множества различных направлений клинической диагностики медицинская микробиология занимает, пожалуй, лидирующее место по количеству и разнообразию приложений, использующих технологию ПЦР. Внедрение в

практику этого метода наряду с серологической диагностикой существенно расширило возможности современной клинической микробиологии, основу которой до сих пор составляют методы выделения и культивирования микроорганизмов на искусственных питательных средах или в культуре клеток.

Использование ПЦР для прямой диагностики и идентификации возбудителей инфекционных заболеваний

В тех случаях, когда использование культуральных методов является проблематичным или связано с недостаточной диагностической эффективностью, возможность замены биологической амплификации (т. е. роста на искусственных средах) на ферментативное удвоение нуклеиновых кислот *in vitro* с помощью ПЦР представляется особенно привлекательной. Существуют различные подходы к использованию ПЦР для диагностики возбудителей инфекций. Наиболее распространенный вариант ПЦР (*specific PCR*) предусматривает использование праймеров, комплементарных *специфической последовательности* ДНК, характерной для строго определенного вида микроорганизма. Например, ПЦР-амплификация специфического участка гена, кодирующего главный белок наружной мембраны (МOMP) *Chlamydia trachomatis*, в сочетании с нерадиоактивной гибридизацией для детектирования продуктов реакции позволяет обнаружить единичные копии хламидийной ДНК в исследуемых образцах [8]. При этом ПЦР значительно превосходит по диагностической эффективности культивирование и методы прямого обнаружения хламидийного антигена (микроиммуофлюоресценцию и иммуоферментный анализ), традиционно используемые для выявления *C. trachomatis*.

Имеется также возможность использования сразу нескольких пар видоспецифических праймеров в одной реакционной пробирке для одновременной амплификации ДНК различных возбудителей. Такая модификация получила название множественной ПЦР (*multiplex PCR*).

Множественная ПЦР может быть использована для выявления этиологической роли различных микроорганизмов, вызывающих заболевания определенного типа. Так, например, описаны варианты применения множественной ПЦР для одновременного обнаружения двух (*C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* при заболеваниях уrogenитального тракта [9]) или даже четырех возбудителей (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и *A. otitidis* при хроническом гнойном отите) [14].

Альтернативный подход в ПЦР-диагностике связан с использованием универсальных праймеров, которые позволяют амплифицировать фрагменты генов, присутствующих у всех

микроорганизмов определенной таксономической группы. Количество видов, которые могут быть выявлены с помощью этого метода, может ограничиваться как рамками небольших систематических групп (рода, семейства), так и крупных таксонов на уровне порядка, класса, типа. В последнем случае мишенью для ПЦР чаще всего являются рибосомные гены (16S и 23S рРНК), которые имеют сходную структуру у различных прокариотических микроорганизмов.

Использование праймеров, комплементарных консервативным участкам этих генов, позволяет амплифицировать ДНК большинства видов бактерий [3, 12, 13] полученные в результате ПЦР фрагменты рибосомных генов могут быть затем проанализированы с помощью различных лабораторных методов с целью идентификации бактерий, которым они принадлежат. Наиболее точным методом «молекулярной» идентификации является определение полной нуклеотидной последовательности (секвенирование) амплифицированной ДНК и сравнение ее с соответствующими последовательностями известных видов [4, 12].

Несмотря на наличие автоматизированных систем, использующих описанный принцип идентификации, на практике обычно применяются менее трудоемкие и дорогостоящие методы, которые тем не менее позволяют достоверно выявлять определенные различия в последовательности ДНК-фрагментов. Наиболее распространенными являются методы, основанные на анализе расположения в ДНК участков расщепления ферментами-рестриктазами — метод ПДРФ (RFLP) — *полиморфизм длины рестрикционных фрагментов* [16], или на определении электрофоретической подвижности ДНК в одноцепочечной форме (метод SSCP — *одноцепочечный конформационный полиморфизм*) [33].

ПЦР с использованием универсальных праймеров может применяться как для идентификации выделенных в чистой культуре микроорганизмов, так и для прямой диагностики широкого спектра возбудителей непосредственно в клинических образцах. Следует, однако, отметить, что чувствительность ПЦР «широкого спектра», как правило, ниже по сравнению с «видоспецифическими» тест-системами. Кроме того, ПЦР с универсальными праймерами обычно не используется для исследования образцов, в которых может находиться большое количество различных микроорганизмов, из-за трудности анализа продуктов реакции, полученных в результате амплификации ДНК разных видов.

3.3. Методы молекулярного типирования микроорганизмов на основе ПЦР

ПЦР широко используется не только для диагностики и идентификации, но также и для субвидового типирования и анализа генетического родства (клональности) выделенных штаммов микроорганизмов, особенно при проведении эпидемиологических исследований. По сравнению с традиционными фенотипическими методами (био-, фаго- и серотипированием) генотипирование на основе ПЦР отличается универсальностью, более глубоким уровнем дифференциации, возможностью использования количественных методов для оценки идентичности штаммов и высокой воспроизводимостью. Описано много методов генотипирования, которые можно рассматривать как производные технологии ПЦР.

На практике выбор определенного метода типирования зависит от характера и целей проводимого эпидемиологического исследования с учетом видовой принадлежности штаммов, их количества, источника выделения, требуемого уровня дифференциации, необходимости сравнения результатов с данными, полученными из других источников, а также от возможностей конкретной лаборатории.

Несмотря на разнообразие методов ПЦР-типирования, общим для большинства из них является использование гелеэлектрофореза для разделения фрагментов ДНК разной длины, полученных от каждого отдельного штамма. При этом сравнительный анализ индивидуальных электрофоретических профилей, проводимый визуально или с помощью компьютера, позволяет оценить степень генетического родства исследуемых штаммов.

3.3.1. Использование ПЦР для выявления лекарственной устойчивости у микроорганизмов

В последнее время ПЦР все чаще используется для исследования различных свойств патогенных микроорганизмов, в частности для выявления устойчивости отдельных видов возбудителей к определенным лекарственным препаратам. Как правило, использование ПЦР для определения чувствительности микроорганизмов является целесообразным лишь в тех случаях, когда традиционные фенотипические методы неприменимы или недостаточно эффективны. Например, определение чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам с помощью культуральных методов занимает обычно от 4 до 8 нед. Кроме того, результаты фенотипических тестов в подобных случаях могут быть искажены в связи со снижением активности антимикроб-

ных препаратов в процессе длительного культивирования микроорганизмов.

Исследование молекулярных механизмов лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* и некоторых других возбудителей позволило разработать методы на основе ПЦР для быстрого выявления генетических маркеров резистентности (см. примеры в табл. 3.1).

Для подобного анализа обычно используется ДНК или РНК возбудителя, выделенного в чистой культуре. Однако в некоторых случаях имеется возможность прямого ПЦР-анализа на антибиотикорезистентность без предварительного культивирования возбудителя. Исследуемый образец клинического материала при этом используется как источник ДНК-мишени для ПЦР, а откопированный ПЦР-продукт подвергается анализу с целью выявления мутаций, связанных с антибиотикорезистентностью. Разработан, например, метод, позволяющий с помощью ПЦР обнаружить у пациентов, страдающих туберкулезным менингитом, устойчивость возбудителя к рифампицину [25].

Существуют, однако, естественные ограничения для использования генетических методов оценки лекарственной устойчивости микроорганизмов:

- данные о конкретных генетических механизмах резистентности могут отсутствовать;
- резистентность к определенным препаратам часто бывает связана с различными механизмами и мутациями в разных генах, которые независимо влияют на фенотип.

Например, резистентность грамотрицательных бактерий к аминогликозидным антибиотикам может быть вызвана продукцией различных аминогликозидмодифицирующих ферментов или изменением проницаемости клеточной стенки. В этом случае результаты ПЦР-анализа, который всегда характеризует строго определенный специфический участок ДНК, не могут служить основанием для оценки чувствительности микроорганизма в целом.

Кроме того, отсутствие международных стандартов и рекомендаций по использованию ПЦР для определения чувствительности к антимикробным препаратам является дополнительным фактором, ограничивающим возможность широкого применения этого подхода в практической диагностике.

3.3.2. Преимущества и недостатки метода ПЦР

Многие преимущества использования ПЦР по сравнению с традиционными микробиологическими методами уже названы. Такие свойства ПЦР, как *скорость* и *высокая производительность* (т. е. возможность параллельного анализа большого количества образцов), являются бесспорными преимуществами

Таблица 3.1. Примеры использования ПЦР для выявления резистентности к антимикробным препаратам у различных видов микроорганизмов

Микроорганизм	Антимикробные препараты	Генетические механизмы резистентности	Методы обнаружения
Стафилококки (обычно <i>S. aureus</i> и <i>S. epidermidis</i>)	Метициллин (оксациллин) и другие β-лактамы	Наличие гена <i>mecA</i> , кодирующего дополнительный пенициллинсвязывающий белок (ПСБ-2а)	ПЦР—электрофорез [32], ПЦР—гибридизация [18]
Энтеробактерии (обычно <i>E. coli</i> и <i>K. pneumoniae</i>)	ЦС III*, другие β-лактамы, кроме карбапенемов	Мутации в генах β-лактамаз TEM-, SHV-, и OXA-типа, расширяющие спектр активности этих ферментов	ПЦР—ПДРФ [20], ПЦР—SSCP [11]
<i>M. tuberculosis</i>	Изониазид	Мутации в гене каталазы-пероксидазы (<i>katG</i>), реже в генах <i>inhA</i> и <i>ahpC</i>	ПЦР—ПДРФ [13], ПЦР—SSCP [30], ПЦР—секвенирование [12], другие методы
	Рифампицин	Мутации в гене субъединицы РНК-полимеразы (<i>rpoB</i>)	
	Этамбутол	Мутации в гене <i>embB</i> , кодирующем синтез арабиногалактана	
	Стрептомицин	Мутации в генах 16S рРНК (<i>rrs</i>) и рибосомного белка S12 (<i>rpsL</i>)	
	Пиразинамид Фторхинолоны	Мутации в гене пиразинамидазы (<i>pncA</i>) Мутации в гене А субъединицы ДНК-гиразы (<i>gyrA</i>)	
Вирус простого герпеса (ВПГ)	Ацикловир	Мутации в гене тимидинкиназы (<i>tk</i>), реже в гене ДНК-полимеразы	ПЦР—секвенирование [27]
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	Ингибиторы обратной транскриптазы	Мутации в гене полимеразы (<i>pol</i>)	ОТ—ПЦР**—секвенирование [17]

*ЦС III — цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, и т. д.).

**ОТ-ПЦР — обратнотранскриптазная ПЦР — метод обнаружения специфической РНК путем создания ее ДНК-копии и последующей амплификации с помощью ПЦР.

ми данного метода. Стандартные процедуры выделения микробной ДНК из клинического материала или чистой культуры и последующей ПЦР-амплификации обычно требуют для своего завершения не более нескольких часов. Продукты ПЦР могут быть идентифицированы с помощью простых методов (гель-электрофорез, гибридизация) приблизительно за то же время. Таким образом, весь процесс ПЦР-анализа — от момента поступления образца в лабораторию до получения конечного результата — занимает обычно не более одного рабочего дня. Преимущество ПЦР в скорости по сравнению с культуральными методами особенно заметно при исследовании медленно растущих микроорганизмов. Однако даже в случае быстрорастущих культур оперативность ПЦР может быть полезной. Например, выделение, идентификация и определение лекарственной устойчивости у штаммов *метициллинорезистентного золотистого стафилококка* (MRSA) с помощью традиционных микробиологических методов требуют не менее 3-5 дней, в то время как ПЦР-анализ позволяет выявить MRSA менее чем за сутки [32].

Важное свойство ПЦР — ее *высокая специфичность*, определяемая прежде всего уникальностью генетического материала каждого вида микроорганизмов. Поэтому при использовании праймеров, комплементарных определенной «видоспецифической» последовательности ДНК, и соблюдении оптимального температурного режима реакции только ДНК искомого вида подвергается многократному копированию даже в присутствии большого количества другой, «балластной», ДНК, например ДНК человека или других видов микроорганизмов. При использовании ПЦР для выявления определенного возбудителя специфичность является несомненным достоинством этого метода. С другой стороны, всегда следует помнить об «узкой направленности» ПЦР в отличие от культуральных методов, которые позволяют выявить рост различных видов микроорганизмов при посеве на первичные накопительные среды. Помимо высокой оперативности и специфичности ПЦР отличается чрезвычайно *высокой чувствительностью*. Теоретически для осуществления реакции достаточно всего одной копии искомой ДНК (РНК)-последовательности в исследуемом материале. Если в качестве мишени для ПЦР используется фрагмент ДНК, представленный большим количеством копий в геноме возбудителя (например, гены 16S рРНК у многих видов бактерий), то ПЦР позволяет обнаружить менее одного микроорганизма в образце (т. е. фрагмент ДНК из лизированной микробной клетки).

Следовательно, чувствительность порядка 0/5-1 микроорганизма на пробу вполне реальна для ПЦР, что позволяет использовать ее даже в тех случаях, когда серологические и бактериологические исследования не дают положительного ре-

зультата вследствие крайне низкого микробного титра (например, при контроле инфекционной безопасности донорской крови и органов, диагностике хронических и латентных инфекций).

В то же время экстремальная чувствительность ПЦР требует новых подходов к клинической интерпретации результатов, получаемых в лаборатории. В частности, выявление в клинических образцах сапрофитных и условно-патогенных микроорганизмов может не означать наличия патологического процесса и поэтому не может быть автоматически интерпретировано как диагноз, особенно на фоне благополучной клинической картины у пациента. По этой же причине следует с осторожностью использовать ПЦР для анализа образцов с характерным полимикробным сообществом (кал и материал, полученный из верхних дыхательных путей и гениталий).

Экстремальная чувствительность реакции ферментативной амплификации ДНК является одновременно ахиллесовой пятой технологии ПЦР. Этот парадокс известен также как проблема чувствительности ПЦР к загрязнению (контаминированию) посторонними молекулами ДНК, которые могут служить мишенью для используемого набора праймеров [4, 5, 10].

Даже единичные молекулы загрязняющей ДНК могут быть многократно копированы в процессе ПЦР, приводя к образованию целевого ДНК-продукта, а следовательно, к *ложноположительному результату*.

Существуют разные источники ПЦР-загрязнения, связанные с нарушением технологии и эпидрежима, что может приводить к ложноположительному результату анализа.

Помимо опасности получения ложноположительных результатов существует и обратная проблема, связанная со снижением чувствительности ПЦР, следствием которого являются *ложноотрицательные результаты*. Чувствительность ПЦР может быть снижена вследствие многих причин, наиболее важной из которых является *ингибирование* реакции компонентами биологических образцов.

Ингибиторы ПЦР могут присутствовать в образцах крови (гемоглобин), мокроты, мочи, биопсийном материале. Различные вещества, например часто используемые антикоагулянты (особенно гепарин) или компоненты кровяных питательных сред, могут также подавлять реакцию амплификации ДНК [24].

Наконец, ПЦР является дорогостоящей. Для ее реализации необходимо комплексное оснащение лаборатории, включая не только термоциклер и устройство для ДНК-электрофореза, но и отдельные центрифуги, холодильники, дозаторы и другое оборудование. Затраты на ПЦР включают высокую стоимость реактивов и расходуемых материалов. Поэтому только в случае выявления и исследования труднокультивируемых возбу-

дителей ПЦР может быть сопоставима по стоимости с традиционными микробиологическими методами.

Уже сейчас ПЦР является незаменимым инструментом в диагностике и исследовании многих возбудителей инфекционных болезней, а количество микробиологических приложений ПЦР продолжает стремительно расти. Дальнейшее развитие и внедрение этого метода в практику клинических диагностических лабораторий может быть связано с совершенствованием и стандартизацией самой технологии, особенно этапов подготовки образцов и анализа продуктов реакции.

Список литературы

1. *Европейское* руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств / Под ред. Т. R. Vreem Jr., D. N. Gilbert, С. М. Kunin; Пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина, Л. Страчунского. — Смоленск: Амипресс, 1996. — 320 с.
2. Лиуэлин М. Б. Определение нуклеотидной последовательности ДНК // Молекулярная клиническая диагностика. Методы. — М.: Мир, 1999. — С. 428—447.
3. Лопухов Л. В., Эйдельштейн М. В. Полимеразная цепная реакция в клинической и микробиологической диагностике // КМАХ-2000. — Т. 2, № 3. — С. 17—27.
4. Маккреди Б. Дж., Чимера Д. А. Обнаружение и идентификация патогенных микроорганизмов молекулярными методами // Молекулярная клиническая диагностика. Методы. — М.: Мир, 1999. — С. 496—506.
5. В. Е. Ноников. Диагностика и лечение атипичных пневмоний // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 3. — с. 137—141.
6. Решецько Г. К., Стецюк О. У. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом // Современные методы клинической микробиологии. — Вып. 1. — Смоленск: МАКМАХ, 2003. — С. 3—6.
7. Barry A. L., Thornsberry C. Susceptibility tests: Diffusion test procedures / Murray P., ed. Diffusion test procedures. — Washington, D. C.: ASM Press, 1993.
8. Bobo L. D. PCR Detection of *Chlamydia trachomatis*. Diagnostic Molecular Microbiology. Principles and Applications. Washington: ASM Press, 1993. — P. 235—241.
9. Crotchfelt K. A., Welsh L. E., DeBonville D. et al. Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in Genitourinary Specimens from Men and Women by a Coamplification PCR Assay // J. Clin. Microbiol. — 1997. — Vol. 35. — P. 1536—1540.
10. Dragon A. D., Spadaro J. P., Madej R. Quality Control of Polymerase Chain Reaction. Diagnostic Molecular Microbiology. Principles and Applications. — Washington: ASM Press, 1993. — P. 160—168.
11. Fatima-Hannachi M., Gascoyne-Binzi D. M., Heritage J., Hawkey P. M. Detection of Mutations Conferring Extended-Spectrum Activity of SHV-Lactamases using Polymerase Chain Reaction Single Strand Conformational Polymorphism (PCR-SSCP) // J. Antimicrob Chemother. — 1996. — Vol. 37. — P. 797—802.
12. Fredericks D. N., Relman D. A. Application of Polymerase Chain Reaction

- tion to the Diagnosis of Infectious Diseases//Clin. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 29. — P. 457—488.
13. Greizen K., Loeffelholz M., Purohit A., Leong D. PCR Primers and Probes for the 16S rRNA Gene of Most Species of Pathogenic Bacteria, Including Bacteria Found in Cerebrospinal Fluid // J. Clin. Microbiol. — 1994. — Vol. 32. — P. 335—351.
 14. Hendolin P. H., Markkanen A., Ylikoski J., Wahlfors J. J. Use of Multiplex PCR for Simultaneous Detection of Four Bacterial Species in Middle Ear Effusions // J. Clin. Microbiol. — 1997. — Vol. 35. — P. 2854—2858.
 15. McDonough M., Kew O., Heirholzer J. PCR Detection of Human Adenoviruses. Diagnostic Molecular Microbiology. Principles and Applications. — Washington: ASM Press, 1993. — P. 389—393.
 16. Meijer A., Kwakkel G. J., DeVries A. et al. Species Identification of Chlamydia Isolates by Analysing Restriction Fragment Length Polymorphism of the 16S—23S rRNA Spacer Region // J. Clin. Microbiol. — 1997. — Vol. 19. — P. 154—161.
 17. Mickelsen P. A. The Use of Molecular Strain Typing Has Become a Standard of Practice // Clin. Microbiol. Newsletter. — 1997. — Vol. 19. — P. 137—142.
 18. Mulder J. G. Comparison of Disk Diffusion, the Etest, and Detection of *mecA* for Determination of Methicillin Resistance in Coagulase-Negative Staphylococci // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1996. — Vol. 15. — P. 567—573.
 19. Mullis K. B., Faloona F. A. Specific Synthesis of DNA in vitro via a Polymerase-Catalysed Chain Reaction // Methods Enzymol. — 1987. — Vol. 155. — P. 335—350.
 20. Musser J. M., Kapur V., Williams D. L. et al. Characterisation of the Catalase-Peroxidase Gene (*katG*) and *inhA* Locus in Isoniazid-Resistant and -Susceptible Strains of *Mycobacterium tuberculosis* by automated DNA Sequencing: Restricted Array of Mutations Associated with Drug Resistance // J. Infect Dis. — 1996. — Vol. 173. — P. 196—202.
 21. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Development of *in vitro* susceptibility testing criteria and quality control parameters. Approved guideline // NCCLS Document M23-A. — 1994. — Vol. 12, N 16.
 22. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eleventh informational supplement. — 2001. — Vol. 21 (1).
 23. Nachamkin I., Kang C., Weinstein M. P. Detection of Resistance to Isoniazid, Rifampin, and Streptomycin in Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis* by Molecular Methods // Clin. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 24. — P. 894—900.
 24. Newton C. R., Graham A. PCR. — Oxford: Bios Scientific Publishers, 1996. — P. 18—19.
 25. Persing D. H., Cimino G. D. Amplification Product Inactivation Methods. Diagnostic Molecular Microbiology. Principles and Applications. — Washington: ASM Press, 1993. — P. 105—121.
 26. Richman D. D. Antiretroviral Drug Resistance: Mechanisms, Pathogenesis, Clinical Significance // Adv. Exp. Med. Biol. — 1996. — Vol. 394. — P. 383—395.
 27. Sasadeusz J. J., Tufaro F., Safrin S. et al. Homopolymer Mutational Hot Spots Mediate Herpes Simplex Virus Resistance to Acyclovir // J. Virol. — 1997. — Vol. 71. — P. 3872—3877.

28. Savelkoul P. H., Aarts H. J., De Haas J. et al. Amplified-Fragment Length Polymorphism Analysis: the State of an Art // J. Clin. Microbiol. — 1999. — Vol. 37. — P. 3083—3091.
29. Scarpellini P., Braglia S., Brambilla A. M. et al. Detection of Rifam. pin Resistance by Single-Strand Conformation Polymorphism Analysis of Cerebrospinal Fluid of Patients with Tuberculosis of the Central Nervous System // J. Clin. Microbiol. — 1997. — Vol. 35. — P. 2802—2806.
30. Temesgen Z., Satoh K., Uhl J. R. et al. Use of Polymerase Chain Reaction Single-Strand Conformation Polymorphism (PCR-SSCP) Analysis to Detect a Point Mutation in the Catalase-Peroxidase Gene (*katG*) of *Mycobacterium tuberculosis* // Mol. Cell Probes. — 1997. — Vol. 11. — P. 59—63.
31. Vandepitte J., Engbaek K., Piot P., Heuck C. C. Basic laboratory procedures in clinical bacteriology. — Geneva: World Health Organization, 1991. — Mer 1.
32. Vannuffel P., Laterre P. F., Bouyer M. et al. Rapid and Specific Molecular Identification of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Endotracheal Aspirates from Mechanically Ventilated Patients // J. Clin. Microbiol. — 1998. — Vol. 36. — P. 2366—2368.
33. Widjoatmojo M. N., Fluit A. C., Verhoef J. Rapid Identification of Bacteria by PCR-Single-Strand Conformation Polymorphism // J. Clin. Microbiol. — 1994. — Vol. 32. — P. 3002—3007.
34. Wilson K. H. Detection of Culture-Resistant Bacterial Pathogens by Amplification and Sequencing of Ribosomal DNA // Clin. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 18. — P. 958—962.

СОСТОЯНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ В РОССИИ

На протяжении последних лет во всем мире отмечается значительный рост устойчивости возбудителей внебольничных и нозокомиальных инфекций к антимикробным препаратам (АМП). Возникновение антимикробной резистентности является естественным биологическим ответом на использование АМП, которые создают селективное давление, способствующее отбору, выживанию и размножению резистентных штаммов микроорганизмов.

Резистентность к АМП имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности. Инфекции, вызванные резистентными штаммами, отличаются длительным течением, чаще требуют госпитализации и увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз для пациентов. При неэффективности препаратов выбора приходится использовать средства второго или третьего ряда, которые зачастую более дороги, менее безопасны и не всегда доступны. Все это увеличивает прямые и непрямые экономические затраты, а также повышает риск распространения резистентных штаммов в обществе.

Выделяют несколько уровней резистентности к АМП — глобальный, региональный и локальный. Прежде всего необходимо учитывать глобальные тенденции в развитии резистентности. Примерами микроорганизмов, которые во всем мире стремительно вырабатывают резистентность к существующим АМП, являются стафилококки, пневмококк, гонококк, синегнойная палочка и др. При этом следует помнить, что антибиотикорезистентность не является тотальной, не распространяется на все микроорганизмы и АМП. Так, *S. pyogenes* и *T. pallidum* остаются универсально чувствительны к β-лактамам; *H. influenzae* — к цефотаксиму или цефтриаксону.

Однако при всей важности учета глобальной картины при

планировании политики антимикробной терапии более рационально опираться на данные, полученные в конкретной стране (региональные данные). Несомненно, что в такой огромной стране, как Россия, существуют значительные территориальные вариации распространения резистентности к антимикробным препаратам. В связи с этим неоспоримо значение территориального мониторинга резистентности и доведения его результатов до врачей различных специальностей.

В каждом лечебно-профилактическом учреждении необходимо иметь локальные данные по резистентности (*паспорт резистентности*). В первую очередь это относится к отделениям с высокой частотой применения АМП: ОРИТ, ожоговые, урологические и др. Сведения о резистентности следует приводить дифференцированно, по различным отделениям и микроорганизмам. Паспорт резистентности должен быть изложен в письменном виде и его следует регулярно, минимум один раз в год, обновлять. Удобным является его издание в виде приложения к формулярному справочнику.

Данные о состоянии резистентности в России носят разрозненный характер, зачастую они получены с нарушением методологии определения чувствительности, что ставит под сомнение их достоверность. Кроме того, наряду с этим абсолютно необходимо знать и преобладающие механизмы резистентности, в том числе на локальном уровне, что необходимо для выбора рациональной терапии.

Основной проблемой определения чувствительности микроорганизмов в России является отсутствие стандартизованных методик тестирования. Единственные существующие в нашей стране официальные рекомендации — «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков» Минздрава СССР (1983) — не описывают методики определения чувствительности «прихотливых» микроорганизмов, в частности *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *N. gonorrhoeae*, не содержат методик определения МПК, не включают критерии интерпретации для современных антибиотиков (цефалоспорины, фторхинолоны, карбапенемы). Более того, специальные исследования показали, что рекомендуемая в этих документах среда АГВ непригодна для определения чувствительности к ряду антимикробных препаратов.

В связи с этим значительное число данных о чувствительности различных микроорганизмов к антибиотикам, полученных в микробиологических лабораториях страны, не может быть оценено и проанализировано. С осторожностью также следует относиться к публикациям в отечественных и зарубежных источниках, в которых отсутствует информация о методах определения чувствительности и критериях интерпретации.

В данной работе приведены результаты только тех исследо-

ваний, которые выполнялись в соответствии с наиболее часто используемыми в мире стандартами NCCLS. Для удобства восприятия и с учетом сложившейся клинической практики рассматриваемые микроорганизмы были подразделены на внебольничные и нозокомиальные.

4.1. Возбудители внебольничных инфекций

4.1.1. *Streptococcus pneumoniae*

В последнее десятилетие отмечается появление и распространение в ряде стран пенициллинорезистентных пневмококков, а также штаммов, устойчивых к макролидным антибиотикам, хлорамфениколу, тетрациклину и ко-тримоксазолу. При этом в некоторых регионах резистентность к макролидам превалирует над устойчивостью к пенициллину.

У здоровых детей дошкольного возраста из организованных коллективов (Москва, Смоленск и Ярцево) в среднем 7/5 % пневмококков, выделенных из носоглотки, были умеренно резистентны к пенициллину (МПК 0.12-1 мг/л). Не было обнаружено штаммов с высоким уровнем резистентности (МПК \geq 2 мг/л). Все штаммы с умеренной устойчивостью к пенициллину были чувствительны к амоксициллину/клавуланату. Уровень резистентности к макролидным антибиотикам составил 4.6 %. Наиболее высокий уровень резистентности был отмечен к ко-тримоксазолу — 56.8 % пневмококков.

По данным многоцентрового исследования «ПеГАС-1», умеренно резистентные к пенициллину штаммы *S. pneumoniae* составили 7 %, при этом 2 % штаммов имели МПК пенициллина \geq 2 мг/л. Все штаммы с промежуточной устойчивостью к пенициллину сохраняли чувствительность к цефалоспорином. Частота резистентности к эритромицину составила 6.2 %. Наиболее существенной проблемой является устойчивость *S. pneumoniae* к тетрациклину (27.1 %) и ко-тримоксазолу (32.4 %).

Результаты многоцентрового исследования резистентности пневмококков, выделенных у детей 1-14 лет с инфекциями ДП (исследование CARTI, 2001), представлены на рис. 4.1.

Многоцентровое исследование распространенности антимикробной резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae*, проведенное в 2000-2001 гг. Научно-методическим центром Минздрава РФ по мониторингу антибиотикорезистентности (ЦМАР) и НИИ антимикробной химиотерапии (г. Смоленск) в различных регионах России, выявило значительные региональные вариации лекарственной устойчивости. Штаммы пневмококка со сниженной чувствительностью к пенициллину встречались редко, за исключением центров из Си-

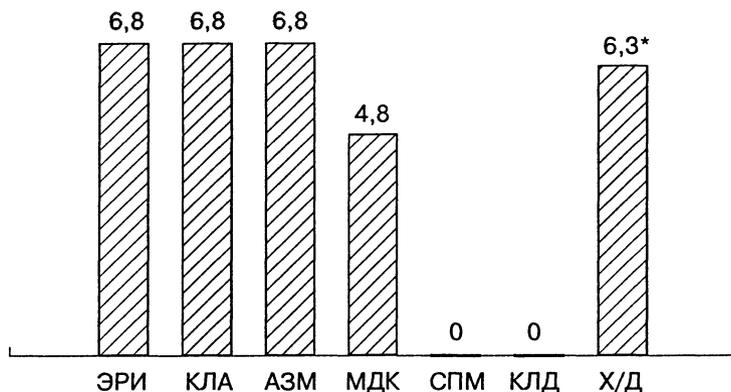


Рис. 4.1. Резистентность (%) *S. pneumoniae* (CARTI, 2001 г.).

*Умереннорезистентные штаммы. ЭРИ — эритромицин; КЛА — кларитромицин; АЗМ — азитромицин; МДК — мидекамицин; СПМ — спирамицин; КЛД — клиндамицин; Х/Д — хинупристин/дальфопристин.

Таблица 4.1. Резистентность (%) клинических штаммов *S. pneumoniae* в различных регионах России (2000-2001)

Регион (N)	ПЕН	ТЛМ	ЭРИ	АЗМ	КЛА	КЛД	ЛВФ	Х/Д
Центральный (75)	5.3	0	4	4	4	1.3	0	0
Северо-Западный (323)	2.5	0	1.9	1.9	1.9	0.6	0	0
Южный (10)	0	0	0	0	0	0	0	0
Урал (8)	0	0	1.3	1.3	1.3	1.3	0	0
Сибирь (52)	13.5	0	3.8	3.8	3.8	1.9	0	0
Все (468)	4.1	0	2.6	2.6	2.6	1.1	0	0

Примечание. ПЕН — пенициллин; ТЛМ — телитромицин; ЭРИ — эритромицин; АЗМ — азитромицин; КЛА — кларитромицин; КЛД — клиндамицин; ЛВФ — левофлоксацин; Х/Д — хинупристин/дальфопристин.

Таблица 4.2. Резистентность (%) *S. pneumoniae*, выделенных в стационарах Москвы в 1998-2001 гг.

Период	ЭРИ	КЛА	АЗМ	СПМ	КЛД	ПЕН	ХФ	ТЕТ	ТСМ
1998-1999	12.1	НД	14.3	14.8	9.5	23.7	12.6	42.6	35.6
2000-2001	8.4	6.6	7.9	7.5	1.8	10.0	35.8	22	НД

Примечание. НД — нет данных; ЭРИ — эритромицин; КЛА — кларитромицин; АЗМ — азитромицин; СПМ — спирамицин; КЛД — клиндамицин; ПЕН — пенициллин; ХФ — хлорамфеникол; ТЕТ — тетрациклин; ТСМ — котримоксазол.

бири, где были обнаружены не только умеренно-резистентные к пенициллину изоляты, но и штаммы с МПК 4-8 мг/л (табл. 4.1).

Резистентность пневмококков к макролидам была обусловлена преимущественно активным выведением антибиотиков из бактериальных клеток и изменением мишени действия (метилирование рибосом). Однако впервые были обнаружены штаммы с новыми механизмами устойчивости (мутации в 23S рРНК и рибосомальных белков L4).

Проспективное исследование резистентности пневмококков, выделенных при инфекциях дыхательных путей (ДП) у госпитализированных пациентов в нескольких стационарах Москвы в 1998-1999 гг. и 2000-2001 гг., продемонстрировало некоторое снижение частоты резистентности к пенициллину и, в меньшей степени, к макролидам (табл. 4.2).

4.1.2. *Streptococcus pyogenes*

Streptococcus pyogenes отличается высокой и полной чувствительностью к пенициллинам и цефалоспорином. β -Лактамы остаются единственным классом антибиотиков, к которым у *S. pyogenes* не развилась резистентность. Актуальной проблемой является устойчивость к макролидам, которая в некоторых регионах мира превышает 30 %.

Результаты первого многоцентрового исследования резистентности *S. pyogenes* в России, проведенного в рамках исследования «ПеГАС-1» в 2000 г., представлены на рис. 4.2.

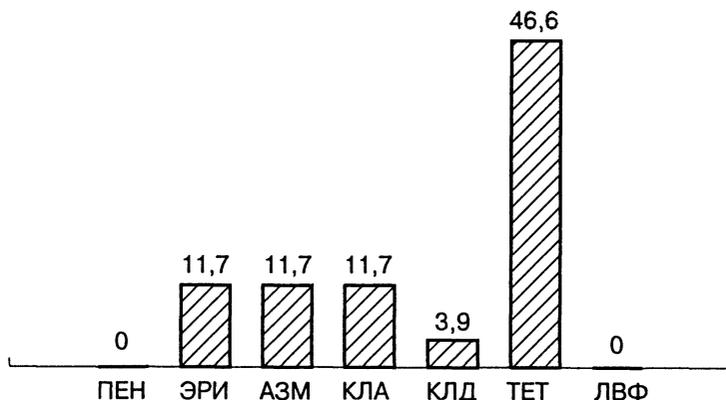


Рис. 4.2. Резистентность (%) *S. pyogenes* («ПеГАС-1», 2000 г.).

ПЕН — пенициллин; ЭРИ — эритромицин; АЗМ — азитромицин; КЛА — кларитромицин; КЛД — клиндамицин; ТЕТ — тетрациклин; ЛВФ — левофлоксацин.

Таблица 4.3. Резистентность (%) клинических штаммов *S. pyogenes*, 2000-2001 гг.

Регион (N)	ПЕН	ТЛМ	ЭРИ	АЗИ	КЛА	КЛД	ЛВФ	Х/Д
Центральный (45)	0	0	8.9	8.9	8.9	0	0	0
Северо-Западный (498)	0	0	11.4	11.4	11.4	0.4	0	0
Южный (10)	0	0	0	0	0	0	0	0
Урал (31)	0	0	3.2	3.2	3.2	6.5	0	0
Сибирь (16)	0	0	25	25	25	0	0	0
Все (468)	0	0	11	11	11	0.7	0	0

Примечание. ПЕН — пенициллин; ТЛМ — телитромицин; ЭРИ — эритромицин; АЗМ — азитромицин; КЛА — кларитромицин; КЛД — клиндамицин; ЛВФ — левофлоксацин; Х/Д — хинупристин/далфопристин.

Многоцентровое исследование резистентности клинических штаммов *S. pyogenes*, проведенное в 2000-2001 гг., позволило изучить распространенность устойчивости прежде всего к макролидам в различных регионах России (табл. 4.3). Частота резистентности к эритромицину варьировала и достигала 11.4 %, при этом не было обнаружено штаммов, устойчивых к телитромицину, представителю нового класса антибиотиков — кетолидов. Почти в 90 % случаев резистентность к макролидам была обусловлена метилированием рибосом, в остальных случаях она была связана с активным выведением (эффлюксом) антибиотика из клетки.

4.1.3. *Haemophilus influenzae*

Основным механизмом устойчивости *H. influenzae* к антибиотикам (ампициллину и амоксициллину) является продукция плазмидных β-лактамаз. Согласно данным, полученным при исследовании в Москве, Смоленске и Ярцево в 1998 г., продукция β-лактамаз пока не является существенной проблемой: резистентность к ампициллину составила 2.3 %.

Наибольшее значение имеет резистентность *H. influenzae* к ко-тримоксазолу, которая составила 20.9 % (рис. 4.3).

4.1.4. *Neisseria gonorrhoeae*

Определение чувствительности гонококков представляет трудную задачу и требует использования специальных питательных сред, поэтому в России практически отсутствуют достоверные данные о резистентности *N. gonorrhoeae* к антимикробным препаратам.

Результаты исследования чувствительности гонококков в

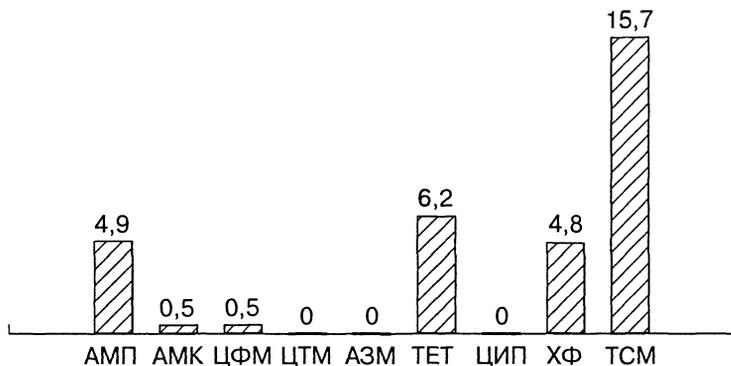


Рис. 4.3. Резистентность (%) клинических штаммов *H. influenzae* («ПеГАС-1», 2000 г.).

АМП — ампициллин; АМК — амоксициллин/клавуланат; ЦФМ — цефуросим; ЦТМ — цефотаксим; АЗМ — азитромицин; ТЕТ — тетрациклин; ЦИП — ципрофлоксацин; ХФ — хлорамфеникол; ТСМ — ко-тримоксазол.

Москве и Смоленске в 2000 г. представлены на рис. 4.4. Примечателен высокий уровень резистентности гонококков к пенициллину, тетрациклину. Обращает на себя внимание устойчивость гонококков в Москве к спектиномицину (23 %) и ципрофлоксацину (7 %), причем в последнем случае — за счет резистентных, а не умеренно-резистентных штаммов.

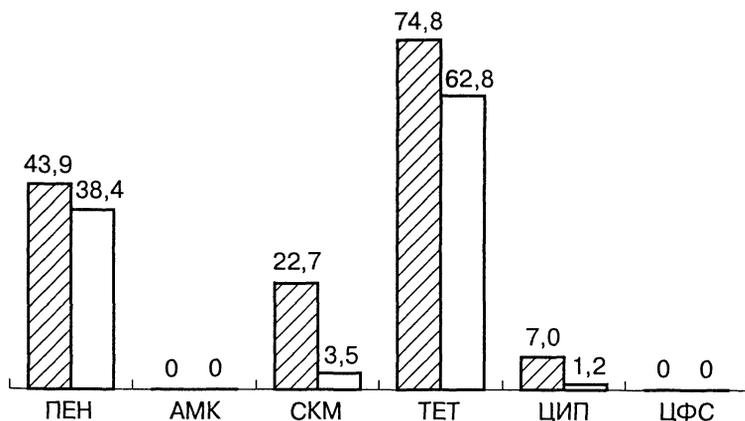


Рис. 4.4. Резистентность (%) *N. gonorrhoeae* (2000).

Заштрихованные столбики — Москва, белые — Смоленск. ПЕН — пенициллин; АМК — амоксициллин/клавуланат; СКМ — спектиномицин; ТЕТ — тетрациклин; ЦИП — ципрофлоксацин; ЦФС — цефтриаксон.

4.1.5. *Escherichia coli*

Escherichia coli является наиболее частым возбудителем внебольничных инфекций МВП. На рис. 4.5 представлены результаты многоцентровых исследований резистентности к антибиотикам грамотрицательных возбудителей инфекций МВП у женщин с острым и рецидивирующим циститом, находившихся на амбулаторном лечении (исследование УТИАР). В 1998 г. исследование проводилось в Москве, Смоленске и Новосибирске; в 2001 г. участвовали центры из Москвы, Санкт-Петербурга, Смоленска, Ростова-на-Дону, Екатеринбурга, Новосибирска.

Как следует из представленных данных, наиболее высокий уровень резистентности наблюдался к ампициллину (33.3 %) и ко-тримоксазолу (18.4 %). Наименьшая устойчивость отмечалась к фторхинолонам.

При сравнительном анализе результатов исследований в 1998 и 2000 г. отмечается повсеместный небольшой рост резистентности ко всем исследовавшимся АМП, в том числе к фторхинолонам (ципрофлоксацин, норфлоксацин).

В 2000 г. было проведено первое многоцентровое исследование резистентности к АМП возбудителей внебольничных инфекций МВП у детей — исследование АРМИД-2000. Наиболее частым возбудителем во всех центрах-участниках была *E. coli* (табл. 4.4). Обращает на себя внимание высокий уровень устойчивости *E. coli* к амоксициллину (31-67.6 %) и ко-

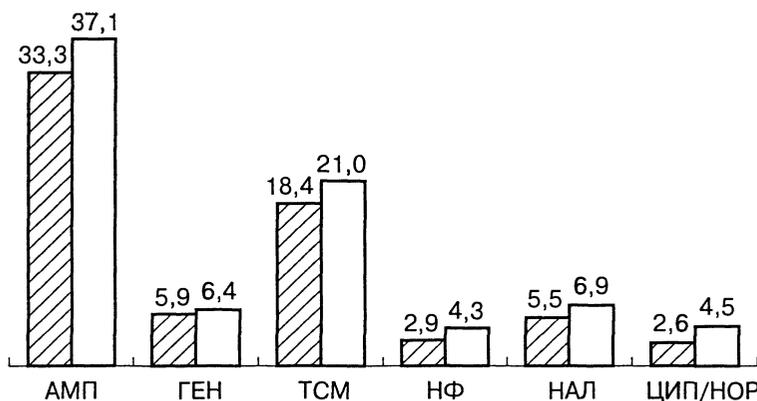


Рис. 4.5. Резистентность (%) уропатогенных *E. coli* (УТИАР, 1998-2001 гг.).

Заштрихованные столбики — 1998 г., белые — 2001 г. АМП — ампициллин; ГЕН — гентамицин; ТСМ — ко-тримоксазол; НФ — нитрофурантоин; НАЛ — налидиксовая кислота; ЦИП — ципрофлоксацин; НОР — норфлоксацин.

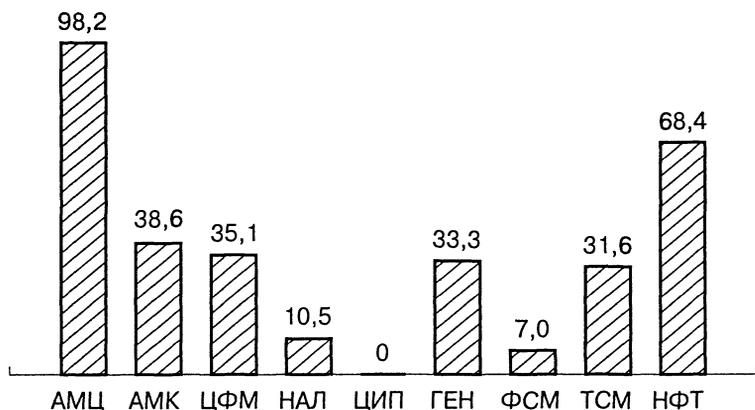


Рис. 4.6. Резистентность (%) *K. pneumoniae*, выделенных у детей с амбулаторными ИМП (АРМИД-2000).

АМЦ — амоксициллин; АМК — амоксициллин/клавуланат; ЦФМ — цефуроксим; НАЛ — налидиксовая кислота; ЦИП — ципрофлоксацин; ГЕН — гентамицин; ФСМ — фосфомицин; ТСМ — ко-тримоксазол; НФТ — нитрофурантоин.

Таблица 4.4. Резистентность (%) *E. coli*, выделенных у детей с внебольничными инфекциями МВП (АРМИД-2000)

Антимикробный препарат (АМП)	Москва, n = 85	Санкт-Петербург, n = 36	Смоленск, n = 73	Казань, n = 45	Оренбург, n = 26	Иркутск, n = 37	Н.-Новгород, n = 29
Амоксициллин	49.4	48.6	57.5	48.9	50	67.6	31
Амоксициллин/клавуланат	1.2	8.6	5.5	4.4	0	8.1	0
Цефуроксим	0	8.6	5.5	13.3	0	0	0
Цефоперазон	1.2	8.6	5.5	13.3	0	0	0
Цефтриаксон	0	2.9	2.7	11.1	0	0	0
Цефотаксим	0	2.9	2.7	8.9	0	0	0
Цефтазидим	0	0	0	0	0	0	0
Цефтибутен	0	0	0	0	0	0	0
Цефепим	0	2.9	1.4	2.2	0	0	0
Имипенем	0	0	0	0	0	0	0
Налидиксовая кислота	9.4	2.9	6.8	8.9	0	0	17.2
Ципрофлоксацин	1.2	0	2.7	4.4	0	0	13.8
Гентамицин	4.7	5.7	11	15.5	3.8	13.5	0
Нетилмицин	2.4	2.9	2.7	0	3.8	2.7	0
Амикацин	0	0	0	0	0	0	0
Фосфомицин	0	0	0	0	0	0	0
Ко-тримоксазол	32.9	34.3	39.7	35.6	38.5	45.9	17.2
Нитрофурантоин	5.9	0	1.4	2.2	0	0	0

тримоксазолу (17.2-45.9 %). Наименьшая резистентность отмечалась к амоксициллину/клавуланату, фосфомицину, ципрофлоксацину, налидиксовой кислоте, гентамицину и нитрофурантоину.

Вторым по частоте возбудителем инфекций МВП у детей в амбулаторных условиях была *K. pneumoniae* (рис. 4.6), наибольшей активностью в отношении которой обладали ципрофлоксацин, налидиксовая кислота и фосфомицин.

4.1.6. *Shigella flexneri et sonnei*

Результаты многоцентрового исследования чувствительности шигелл, проведенного в 1998-2000 гг., представлены в табл. 4.5. Наибольшей резистентностью отличались штаммы *S. flexneri*, которые практически полностью были устойчивы к аминопенициллинам, ко-тримоксазолу, тетрациклину и хлорамфениколу, с незначительными вариациями в различных центрах. Все штаммы *Shigella spp.* были чувствительны к ципрофлоксацину, норфлоксацину, налидиксовой кислоте (ис-

Таблица 4.5. Резистентность (%) *Shigella spp.* в различных регионах России, 1998-2000 гг.

Антимикробный препарат	<i>S. flexneri</i>				<i>S. sonnei</i>		
	Брянск (n = 14)	Москва (n = 44)	С.-Петербург (n = 29)	Смоленск (n = 89)	Брянск (n = 64)	С.-Петербург (n = 21)	Смоленск (n = 192)
Ампициллин	100	95.5	96.6	95.5	10.9	38.1	30.7
Ампициллин/сульбактам	92.9	93.2	100	95.5	9.4	33.3	29.7
Ко-тримоксазол	92.9	100	65.5	96.6	75	95.2	96.4
Тетрациклин	92.9	100	100	97.8	62.5	66.7	92.2
Хлорамфеникол	100	95.5	100	93.3	26.6	66.7	45.8
Ципрофлоксацин	0	0	0	0	0	0	0
Норфлоксацин	0	0	0	0	0	0	0
Налидиксовая кислота	0	2.3	0	0	0	0	0
Цефотаксим	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 4.6. Резистентность (%) *Shigella spp.* (Екатеринбург, 1999 г.)

	АМП	АМС	ЦФТ	ЦФС	ТЕТ	ЦИП	ТСМ
<i>S. flexneri</i> (n = 53)	98.1	98.2	0	20.4	91.8	3.8	73.6
<i>S. sonnei</i> (n = 41)	7.3	7.3	2.4	0	66.7	4.9	97.6

Примечание. АМП — ампициллин; АМС — ампициллин/сульбактам; ЦФТ — цефотаксим; ЦФС — цефтриаксон; ТЕТ — тетрациклин; ЦИП — ципрофлоксацин; ТСМ — ко-тримоксазол.

ключение — Москва, где 2.3 % штаммов были устойчивы) и цефотаксиму.

Представленные в табл. 4.6 данные о резистентности шигелл, выделенных в Екатеринбурге, также показывают, что *S. sonnei* были менее резистентны к пенициллинам и тетрациклину, по сравнению с *S. flexneri*. Исключение составляет ко-тримоксазол, к которому резистентность у *S. sonnei* была значительно выше. Особый интерес представляют данные о появлении резистентности шигелл к ципрофлоксацину.

4.1.7. *Salmonella spp.*

Как видно в табл. 4.7, антибиотикорезистентность у сальмонелл пока не представляет реальной угрозы. Не было выявлено штаммов, устойчивых к цефотаксиму, ципрофлоксацину и ко-тримоксазолу. Наибольшая резистентность наблюдалась к тетрациклину (10.5 %) и хлорамфениколу (9.5 %).

Однако представленные данные не отражают всей картины антибиотикорезистентности в России. Так, в Санкт-Петербурге в 1996 г. были выделены клинические штаммы *S. typhimurium* и изоляты из окружающей среды, резистентные к цефотаксиму. Молекулярный анализ этих штаммов, а также цефотаксиморезистентных изолятов из стационаров Белоруссии, показал, что они представляют собой один клон, а резистент-

Таблица 4.7. Резистентность (%) *Salmonella spp.* (Смоленск, 1999 г.)

	АМП	АМС	ЦТМ	НАЛ	ЦИП	НОР	ХФ	ТЕТ	ТСМ
<i>S. enteritidis</i>	2.7	2.7	0	2.7	0	0	6.7	4	0
<i>Salmonella spp.</i>	6.3	6.3	0	3.2	0	0	9.5	10.5	0

Примечание. АМП — ампициллин, АМС — ампициллин/сульбактам, ЦТМ — цефотаксим, НАЛ — налидиксовая кислота, ЦИП — ципрофлоксацин, НОР — норфлоксацин; ХФ — хлорамфеникол, ТЕТ — тетрациклин, ТСМ — ко-тримоксазол.

ность к β -лактамам обусловлена одновременной продукцией БЛРС типа СТХ-М и пенициллиназы типа SHV.

В Екатеринбурге в 1999 г. 16.7 % сальмонелл были резистентны к ампициллину и ампициллину/сульбактаму, 13.8 % — к тетрациклину и 6.1 % — к ко-тримоксазолу. Все исследованные штаммы были чувствительны к фторхинолонам. Кроме того, был выделен клинический штамм, резистентный к цефалоспорином III поколения, но чувствительный к фторхинолонам и ко-тримоксазолу.

4.1.8. *Mycobacterium tuberculosis*

Одной из основных ведущих причин неэффективности терапии туберкулеза является увеличение частоты множественнорезистентных *M. tuberculosis*, т. е. устойчивых минимум к изониазиду и рифампицину.

В 1991-1994 гг. в девяти областях северо-западного региона России (Республика Коми, Псков, Новгород, Санкт-Петербург и Ленинградская область, Карелия, Вологда, Архангельск, Мурманск) частота выделения *M. tuberculosis*, первично резистентных к одному и более противотуберкулезным препаратам, увеличилась с 17 до 24 %. Уровень вторичной резистентности существенно не изменился и составил около 50 %.

В Ленинградской области в 1992-1994 гг. первичная резистентность составила 29.2 %, частота выделения первичных множественнорезистентных штаммов достигала 5.1 % без значительных колебаний в течение всего периода исследования. Вторичная устойчивость внелегочных изолятов в 1989-1994 гг. составила 45.6 % по сравнению с 69.5 % у штаммов, выделенных из респираторных образцов. Распространенность вторичных множественнорезистентных штаммов, полученных из респираторных образцов, значительно увеличилась и составила 33 % по сравнению с 8.8 % для внелегочных штаммов микобактерий.

В Ивановской области при тестировании 222 штаммов первичная множественная резистентность составила в 1998 г. 9 %, а частота множественноустойчивых штаммов среди 54 изолятов, выделенных у пациентов, получавших ранее противотуберкулезные препараты, составила 25.9 %.

В Томске (1995-1996) первичная резистентность микобактерий достигала 27.7 %, множественная резистентность — 3.4 %. Исследования, проведенные в 1999 г., выявили уже 6.5 % (27/417) множественноустойчивых штаммов у пациентов, не получавших ранее терапию, и 26.7 % (62/232) у больных, ранее лечившихся противотуберкулезными средствами.

Приведенные данные показывают, что в последние годы

наблюдается выраженная тенденция роста множественной устойчивости в целом и, особенно, к двум основным препаратам для лечения туберкулеза: изониазиду и рифампицину.

4.2. Возбудители нозокомиальных инфекций

4.2.1. *S. aureus* и коагулазонегативные стафилококки (КНС)

В многоцентровом исследовании чувствительности стафилококков в Москве и Санкт-Петербурге (1998) были выявлены различия в распространении резистентности в отдельных стационарах. При этом устойчивость к оксациллину значительно чаще встречалась среди КНС (до 65,9 %), чем среди *S. aureus* (до 40 %). В целом в Москве частота выделения MRSA составила 33,4 %, в Санкт-Петербурге — 4,1 %. Все резистентные к оксациллину стафилококки были чувствительны к ванкомицину, а 95, 84 и 70 % штаммов MRSA были чувствительны к фузидиевой кислоте, рифампицину и цiproфлоксацину, по сравнению с 80, 85 и 61 % КНС соответственно.

Результаты многоцентрового исследования распространения резистентности *S. aureus* в ОРИТ России (исследование СтЭнт), проведенного в 2001 г., показаны на рис. 4.7.

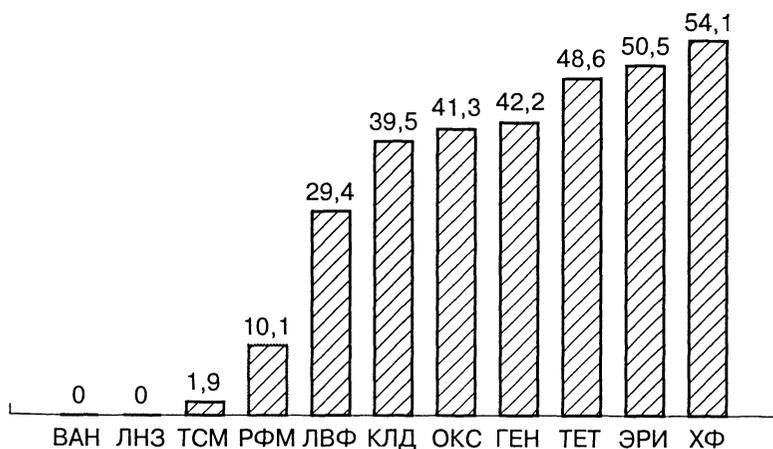


Рис. 4.7. Резистентность (%) нозокомиальных штаммов *S. aureus* (СтЭнт, 2001 г.).

ВАН — ванкомицин; ЛНЗ — линезолид; ТСМ — ко-тримоксазол; РФМ — рифампицин; ЛВФ — левофлоксацин; КЛД — клиндамицин; ОКС — оксациллин; ГЕН — гентамицин; ТЕТ — тетрациклин; ЭРИ — эритромицин; ХФ — хлорамфеникол.

4.2.2. *Enterococcus* spp.

В Москве и Санкт-Петербурге в 1995-1996 гг. было выявлено 16 % *E. faecalis*, резистентных к ампициллину, при этом наблюдались значительные различия частоты устойчивости между отдельными лечебными учреждениями. Высокий уровень резистентности к аминогликозидам составил 44 % к стрептомицину и 25 % к гентамицину. Не было выявлено умеренно-резистентных или резистентных к ванкомицину штаммов энтерококков. В отличие от *E. faecalis*, 75 % штаммов *E. faecium* было устойчиво к ампициллину, чувствительность к другим антибиотикам существенно не отличалась.

С эпидемиологической целью было проведено определение чувствительности штаммов энтерококков, выделенных из кала

Таблица 4.8. Резистентность (%) *Enterococcus* spp. к антимикробным препаратам у недоношенных новорожденных (Смоленск, 1995-1996 гг.)

Антибиотик	<i>E. faecalis</i> (n = 33)	<i>E. faecium</i> (n = 61)
Ампициллин	3	77
Гентамицин	0	64
Стрептомицин	3	56
Ванкомицин	9*	10*
Хлорамфеникол	39	54
Рифампицин	88	93
Хинупристин/дальфопристин	15	3

*Умеренно-резистентные штаммы.

Таблица 4.9. Резистентность (%) нозокомиальных штаммов семейства *Enterobacteriaceae* (NPRS-3)

Антибиотик	<i>E. coli</i> (n = 489)	<i>K. pneumoniae</i> (n = 389)	<i>Proteus</i> spp. (n = 263)	<i>Enterobacter</i> spp. (n = 203)
Ампициллин	49.7	—	71.5	80.3
Пиперациллин	40.9	68.4	37.6	44.8
Пиперациллин/тазобактам	6.3	30.1	8.7	29.1
Амоксициллин/клавуланат	35.8	56.0	32.7	89.7
Цефуроксим	19.2	57.3	51.3	63.1
Цефотаксим	11.0	37.5	20.9	29.1
Цефтриаксон	11.5	40.4	17.5	30.5
Цефтазидим	7.8	33.7	6.9	24.6
Имипенем	0	0	0	0
Гентамицин	20.9	55.8	43.3	24.1
Амикацин	2.2	9.0	3.4	2.5
Ципрофлоксацин	8.4	12.9	8.7	5.9

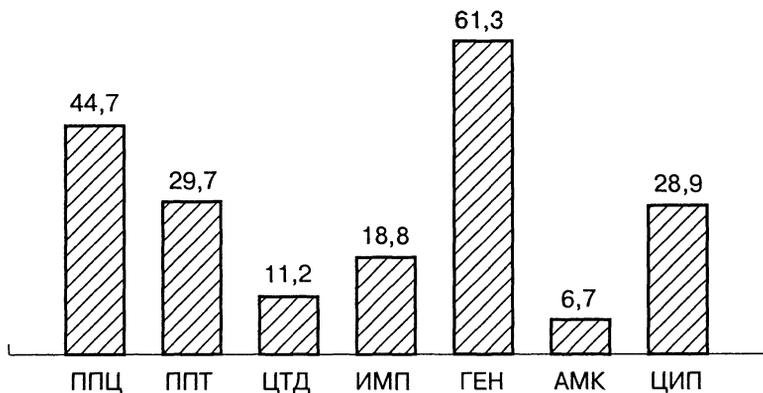


Рис. 4.8. Резистентность (%) нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* (NPRS-3).

ППЦ — пиперациллин; ППТ — пиперациллин/тазобактам; ЦТД — цефтазидим; ИМП — имипенем; ГЕН — гентамицин; АМК — амикацин; ЦИП — ципрофлоксацин.

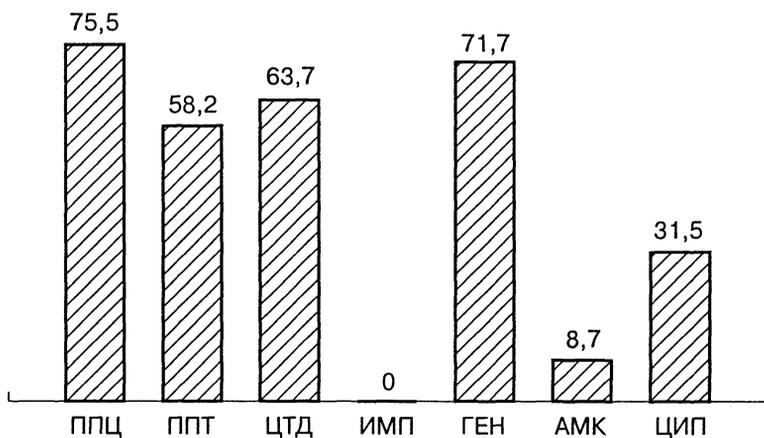


Рис. 4.9. Резистентность (%) нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* (NPRS-3).

ППЦ — пиперациллин; ППТ — пиперациллин/тазобактам; ЦТД — цефтазидим; ИМП — имипенем; ГЕН — гентамицин; АМК — амикацин; ЦИП — ципрофлоксацин.

у детей, находящихся в отделении выхаживания недоношенных новорожденных (табл. 4.8).

В целом *E. faecium* отличались более высокой резистентностью к антибиотикам, за исключением ванкомицина, актив-

ность которого в отношении всех энтерококков была сравнимой, и хинупристина/дальфопристина (3 % резистентных *E. faecium* против 15 % — *E. faecalis*). Только 3 % *E. faecalis* были устойчивы к ампициллину, в отличие от 77 % *E. faecium*. Большинство *E. faecium* демонстрировали высокий уровень резистентности к аминогликозидам (64 % к гентамицину и 56 % к стрептомицину).

В рамках многоцентрового проспективного исследования распространенности антимикробной резистентности нозокомиальных грамотрицательных возбудителей в 28 ОРИТ 15 городов России (NPRS-3), проведенного в 1997-1999 гг., были изучены 2664 микроорганизма (табл. 4.9, рис. 4.8, 4.9).

4.2.3. Семейство *Enterobacteriaceae*

Резистентность бактерий семейства *Enterobacteriaceae* широко варьирует между отдельными стационарами, во многом являясь отражением политики назначения антимикробных препаратов.

Штаммы *E. coli* были наиболее резистентны к ампициллину, пиперациллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму. Максимально активным в отношении *E. coli* были имипенем, к которому сохраняли чувствительность все штаммы *E. coli*, пиперациллин/тазобактам (резистентность 6.3 %), цефалоспорины III поколения: цефтазидим (резистентность 7.8 %), цефотаксим и цефтриаксон (резистентность около 11 %).

Отмечен высокий уровень резистентности *K. pneumoniae* ко всем исследованным АМП, за исключением амикацина (резистентность 9 %) и имипенема (резистентность 0 %). Штаммы *Proteus spp.* были наиболее резистентны к ампициллину, цефуроксиму, пиперациллину, амоксициллину/клавуланату и гентамицину. Имипенем проявлял активность в отношении всех *Proteus spp.*, высокая активность также отмечена у цефтазидима (резистентность 6.9 %) и амикацина (резистентность 3.4 %). Штаммы *Enterobacter spp.* были высокорезистентны к пиперациллину и цефуроксиму, наиболее активным был имипенем (резистентность 0 %).

4.2.4. *Pseudomonas aeruginosa*

В многоцентровом исследовании NPRS-3 (см. рис. 4.8), синегнойная палочка отличалась очень высоким уровнем резистентности к гентамицину (61.3 %), а также к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, ципрофлоксацину. Наиболее активными в отношении *P. aeruginosa* являлись амикацин (резистентность 6.7 %) и цефтазидим (резистентность 11.2 %).

4.2.5. *Acinetobacter spp.*

Штаммы *Acinetobacter spp.*, исследованные в рамках проекта NPRS-3 (см. рис. 4.9), были наиболее резистентны к пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, гентамицину, ципрофлоксацину. Наиболее активными АМП в отношении *Acinetobacter spp.* являлись имипенем (резистентность 0 %) и амикацин (резистентность 8.7 %).

Обобщая данные исследования NPRS-3, необходимо отметить высокий уровень резистентности грамотрицательных нозокомиальных возбудителей к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, пиперациллину, цефуроксиму и гентамицину, тогда как имипенем и амикацин были активными в отношении большинства исследованных штаммов.

В исследовании *Micromax* (табл. 4.10), выполненном в 1998 г. в 8 стационарах Москвы, Смоленска, Екатеринбурга, отмечена низкая частота устойчивости *E. coli* и *Proteus spp.* к β-лактамам с незначительными различиями между отдельными центрами. В то же время выявлена высокая резистентность *Klebsiella spp.* к цефалоспорином III поколения (31-40 %). Резистентность к цефепиму была почти в два раза меньше — 16 %. Не было выявлено штаммов кишечных палочек, протеев и клебсиелл, устойчивых к имипенему.

В заключение необходимо отметить, что приведенные в настоящей статье сведения, разумеется, не могут считаться исчерпывающими, и далеко не в полной мере отражают состояние резистентности к антимикробным препаратам в России. Практически отсутствуют достоверные данные о резистентности анаэробных бактерий, вирусов и грибов. Это подчеркивает чрезвычайную важность проведения постоянного мониторинга резистентности микроорганизмов к АМП с обобщением данных, полученных с применением единой методики.

Таблица 4.10. Резистентность (%) нозокомиальных штаммов семейства *Enterobacteriaceae* (*Micromax*, 1999 г.)

Антибиотик	<i>E. coli</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>
Пиперациллин/тазобактам	3	1	17
Цефтриаксон	13	10	40
Цефтазидим	5	3	31
Цефепим	3	3	16
Имипенем	0	0	0
Ципрофлоксацин	12	15	14

Список литературы

1. Ахметова Л. И., Розанова С. М. Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов шигелл и сальмонелл, выделенных в г. Екатеринбурге: Информационное письмо. — Уральская ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии совместно с Лабораторией микробиологии Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка, 2000.
2. Дехнич А. В., Эйдельштейн И. А., Нарезкина А. Д. и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 325—336.
3. Иванов А. С., Кречикова О. И., Сухорукова М. В. и др. Мониторинг антибиотикорезистентности шигелл в России // Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 80-летию образования кафедры инфекционных болезней ММА им. И. М. Сеченова «Инфекционные и паразитарные болезни в современном обществе. Клинико-лабораторное обеспечение инфектологии»: Тез. докладов. — М., 2003. — С. 86.
4. Страчунский Л. С., Дехнич А. В., Белькова Ю. А., группа исследователей проекта СтЭнт. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 157—163.
5. Шевелев А. Н., Сивая О. В., Фаращук А. Н. Резистентность штаммов *K. pneumoniae*, выделенных у детей с амбулаторными инфекциями мочевыводящих путей (АИМП) // IV международная конференция МАКМАХ «Антимикробная терапия». — Смоленск, 2001.
6. Ahmetova L. I., Babkin P. A., Kogan M. I. et al. Resistance of *E. coli* isolates from women with uncomplicated community-acquired urinary tract infections in Russia: result of multicenter study UTIAP // UTI symposium «Hot topics in urinary tract infections», January 24—26, 2003, Budapest, Hungary.— Abs. A5.
7. Dekhnitch A., Kretchikova O., Kozlov R., Stratchounski L. Antibiotic resistance of enterococci isolated from premature born infants. — In: European Congress of Chemotherapy; 1998 May 10—13, Hamburg, Germany. — P. 104. — Abstract: T273.
8. Grudinina S. V., Sidorenko S. V., Rezvan S. P. et al. Five year surveillance of *Streptococcus pneumoniae* resistance in Moscow, Russia // 43rd ICAAC Abstracts, American Society for Microbiology, September, 2003. — P. 132. — Abstract: C2-945.
9. Kozlov R. S., Bogdanovitch T. M., Appelbaum P. C. et al. Antistreptococcal activity of telithromycin compared with seven other drugs in relation to macrolide resistance mechanisms in Russia // Antimicrob Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46. — P. 2963—2968.
10. Kretchikov V. A., Dekhnitch A. V., Stratchounski L. S. Activity of linezolid against nosocomial strains of *Staphylococcus aureus* in Russia: results of multicenter study.— In: 4th European Congress of Chemotherapy and Infection; 2002 May 4—7, Paris, France // International Journal of Antimicrobial Agents.— 2002.— Vol. 19 Suppl. 1.— S94, Absrtact: PM221.

11. *Sidorenko S. V., Strachunskii L. S., Akhmedova L. I. et al.* The results of a multicenter study of the comparative activity of cefepime and other antibiotics against the causative agents of severe hospital infections (the Micromax program) // *Antibiot Khimioter.* — 1999. — Vol. 44, N 11. — P. 7–16.
12. *Stratchounski L., Kozlov R., Bogdanovitch T., Sivaja O.* Activity of macrolides, clindamycin and quinupristin/dalfopristin against clinical strains of *S. pneumoniae* isolated from children with community-acquired respiratory tract infections (CARTI). — In: 6th International Conference on the Macrolides, Azalides, Streptogramins, Ketolides and Oxazolidinones; 2002 Jan 23–25, Bologna, Italy. — P. 91. — Abstract: 3, 11.
13. *Stratchounski L., Reshedko G., Stetsiouk O. et al.* Results of Russian country-wide surveillance of antimicrobial resistance of nosocomial gram-negative bacteria (ngnb) from 28 intensive care units (ICUs). — In: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Dec 16–19, Chicago, USA. — P. 113. — Abstract: 67.
14. *Stratchounski L., Shevelev A., Korovina N. et al.* Resistance of *E. coli* isolated from children with community-acquired urinary tract infections (CAUTIs) in Russia: Results of multicenter study «ARMID». — In: 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2002 Sep 27–30, San Diego, CA, USA. — P. 253. — Abstract: G-1469.

МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

Основой терапевтического действия антибактериальных препаратов является подавление жизнедеятельности возбудителя инфекционной болезни в результате угнетения более или менее специфичного для микроорганизмов метаболического процесса. Угнетение происходит в результате связывания антибиотика с мишенью, в качестве которой может выступать либо фермент, либо структурная молекула микроорганизма. Нарушение этих механизмов приводит к развитию антибиотикорезистентности.

Антибиотикорезистентность в последние годы достигла критического уровня и распространяется на новые препараты, которые еще широко не применяются в клинической практике [1, 9]. Среди популяций возбудителей появляются и становятся доминирующими особи, способные защищаться от воздействия АБ с помощью различных механизмов.

Развитие устойчивости микроорганизмов к антибиотикам относится к явлениям популяционного уровня. Джошуа Ледерберг был удостоен Нобелевской премии за открытие генетической природы антибиотикорезистентности. Метод обнаружения предшествующих в популяции антибиотикорезистентных микробных особей, примененный Ледербергом, был прост и точен. Он рассеял на чашку Петри культуру микроорганизмов, которые выросли в виде отдельных колоний. Колонии были пронумерованы 1, 2, 3 ... 100. Эта культура никогда ранее не контактировала с исследуемыми антибиотиками. В питательный агар других чашек Петри были добавлены бактериостатические дозы пенициллина, тетрациклина или других антибиотиков. После этого на поверхность чашек с антибиотиками с помощью бархатной «перчатки» были перенесены и «отпечатаны» все колонии с поверхности первой чашки. Подавляющее число колоний не дали роста, лишь колония № 37 дала рост в чашке с пенициллином. Все микробы данной ко-

лонии оказались устойчивы к пенициллину и только к нему еще до контакта с пенициллином.

Развитие устойчивости к антибиотику — суть селекция потомков той особи, у которой вследствие мутаций или иных генетических процессов возник тот или иной наследственный механизм резистентности.

Во времена Ледерберга еще не был известен трансгеноз, т. е. перенос генов от одного организма другому посредством естественных или искусственно создаваемых плазмид, несущих гены, контролирующие тот или иной механизм устойчивости к тому или иному антибиотику. Плазмидный механизм позволяет распространяться генам резистентности не только по вертикали (от поколения к поколению), но и по горизонтали (от особи к особи).

Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной.

- **Истинная природная устойчивость** характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации. При наличии у бактерий природной устойчивости антибиотики клинически неэффективны. Природная резистентность является постоянным видовым признаком микроорганизмов и легко прогнозируется.
- **Под приобретенной устойчивостью** понимают свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Возможны ситуации, когда большая часть микробной популяции проявляет приобретенную устойчивость. Появление у бактерий приобретенной резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика. Формирование резистентности во всех случаях обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов.

Резистентность возможна у большинства микроорганизмов и обусловлена разнообразными механизмами (рис. 5.1).

Известны следующие основные механизмы устойчивости бактерий к АМП [6].

1-й механизм — наиболее частым механизмом защиты бактерий от действия антибиотиков является продукция ферментов — β -лактамаз. Эти ферменты нарушают целостность β -лактамного кольца, что приводит к инактивации антибиотиков. β -Лактамазы часто вырабатывают такие микроорганизмы, как стафилококки, кишечная палочка, гонококки, анаэробы.

β -Лактамазы делятся:

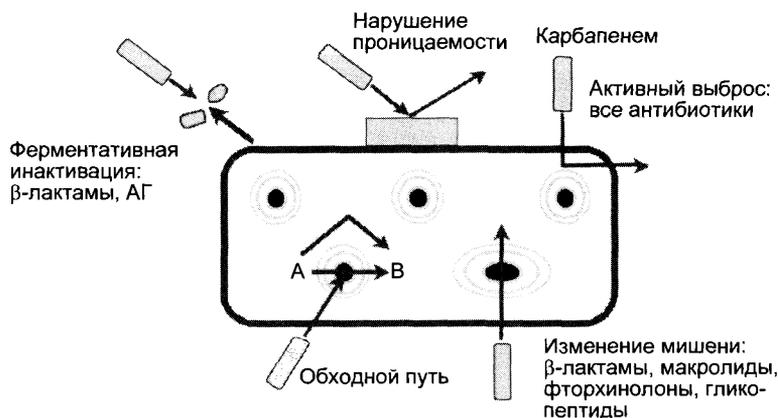


Рис. 5.1. Механизмы резистентности к антибактериальным препаратам.

- по субстратному профилю: пенициллиназы, цефалоспорины, карбапенемазы;
- по локализации в микробной клетке генов, кодирующих продукцию β-лактамаз: хромосомные и плазмидные.

2-й механизм — изменение участка микробной клетки, на которую действует антибиотик (модификация мишени); это ведет к тому, что антибиотик не может связаться с мишенью, на которую направлена его активность. Примером таких микроорганизмов является пенициллинорезистентный пневмококк.

3-й механизм — изменение клеточных структур-мишеней для антибиотиков: синтез микробом нового дополнительного пенициллинсвязывающего белка (ПСБ) — механизм «обходного пути».

В отсутствие у микробов этого механизма β-лактамы, связываясь с ПСБ, блокируют ферменты микроорганизмов транспептидазы и карбоксипептидазы. Эти ферменты отвечают за синтез пептидогликанов клеточной стенки, и их блокада нарушает синтез клеточной стенки бактерии (механизм действия β-лактамов). Вследствие этого механизма резистентности, несмотря на действие антибиотика, жизнедеятельность микроорганизма не нарушается. Такой механизм характерен для стафилококков, устойчивых к метициллину, оксациллину и другим пенициллинам и цефалоспорином, ингибиторы β-лактамаз в этих случаях не эффективны.

4-й механизм — изменение проницаемости клеточной стенки бактерий (модификация пориновых каналов) для антибактериальных препаратов).

5-й механизм — активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс).

5.1. β -Лактамные антибиотики

Приобретенная резистентность формируется при изменении одного из параметров, определяющих уровень природной чувствительности бактерий к β -лактамам АМП по следующим механизмам [8]:

1) появление новых β -лактамаз или изменения старых (*ферментная инактивация*);

2) снижение аффинности пенициллинсвязывающих белков к АБ (*модификация мишени действия*);

3) снижение проницаемости внешних структур (*снижение проницаемости внешних структур грамотрицательных бактерий*);

4) эффлюкс (*активное выведение β -лактамов из микробной клетки*).

Ферментативная инактивация. Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к β -лактамам является их ферментативная инактивация в результате гидролиза одной из связей β -лактамного кольца ферментами β -лактамазами. К настоящему времени описано более 200 ферментов, различающихся по следующим практически важным свойствам:

- Субстратный профиль (способность к преимущественному гидролизу тех или иных β -лактамов, например пенициллинов, или цефалоспоринов, или тех и других в равной степени).
- Локализация кодирующих генов (плазмидная или хромосомная). Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной — наблюдают распространение резистентного клона.
- Чувствительность к применяющимся в медицинской практике ингибиторам: клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму.

β -Лактамазы встречаются у подавляющего большинства клинически значимых микроорганизмов, важным исключением являются микроорганизмы рода *Streptococcus*.

Все известные в настоящее время β -лактамазы делят на 4 молекулярных класса, характеризующихся общностью свойств и выраженной гомологией. Выделяют β -лактамазы классов А, С и D. Они относятся к ферментам «серинового типа» (по аминокислоте, находящейся в активном центре фермента). Ферменты класса В относятся к металлоэнзимам, поскольку в качестве кофермента в них присутствует атом цинка [6, 9].

Наиболее важные ферменты и их свойства приведены в табл. 5.1.

Таблица 5.1. Наиболее распространенные β -лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные β -лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, кроме метициллина и оксациллина. Чувствительны к ингибиторам
Плазмидные β -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. Чувствительны к ингибиторам
Плазмидные β -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные β -лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. Не чувствительны к ингибиторам
Хромосомные β -лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные β -лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β -лактамы, включая карбапенемы. Не чувствительны к ингибиторам
Плазмидные β -лактамазы класса D грамотрицательных бактерий (преимущественно <i>P. aeruginosa</i>)	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-II поколения. Многие способны также гидролизовать цефалоспорины III поколения. Большинство не чувствительны к ингибиторам

К наиболее распространенным ферментам относятся стафилококковые β -лактамазы (встречаются у 60-80 % штаммов) и β -лактамазы широкого спектра грамотрицательных бактерий (среди штаммов *E. coli* встречаются в 30-40 % случаев). Многие современные β -лактамные АМП (цефалоспорины II-IV поколений), ингибиторозащищенные пенициллины, карбапенемы не чувствительны к гидролизу, поэтому лечение инфекций, вызванных микроорганизмами с этим механизмом резистентности, не вызывает большой трудности [9]. Это подтверждается низкой летальностью пациентов, леченных карбапенемами, по сравнению с другими АБ (фторхинолоны) [2].

Плазмидные β -лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) грамотрицательных бактерий создают серьезную проблему, особенно при лечении нозокомиальных инфекций, поскольку они способны разрушать цефалоспорины III и, в меньшей степени, IV поколения.

Чаще всего БЛРС встречаются у микроорганизмов рода

Klebsiella, достаточно часто у *E. coli* и *Proteus spp.*, реже у других грамотрицательных бактерий. В России в отдельных учреждениях частота распространенности этих ферментов среди клебсиелл достигает 90 %. Рутинные методы оценки антибиотикочувствительности очень часто не выявляют этот механизм устойчивости.

Хромосомные β -лактамазы класса В, разрушающие карбапенемы, распространены среди редких видов микроорганизмов, например *S. maltophilia*.

Хромосомные β -лактамазы класса С — их гиперпродукция отмечена при лечении цефалоспоридами III поколения нозокомиальных инфекций, вызванных *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* и другими микроорганизмами. Резистентность формируется в 20 % случаев. В таких ситуациях эффективность сохраняют цефалоспорины IV поколения и карбапенемы. К неблагоприятным тенденциям, наблюдаемым в последнее время, следует отнести мобилизацию ферментов класса С на плазмиды, что создает реальные предпосылки для их широкого распространения [11].

Снижение проницаемости внешних структур грамотрицательных бактерий.

β -Лактамы проникают внутрь клетки через пориновые каналы, в результате мутаций возможна полная или частичная утрата этих каналов [2].

Указанный механизм устойчивости встречается практически среди всех грамотрицательных бактерий, обычно в сочетании с другими механизмами [6, 11].

Активное выведение β -лактамов из микробной клетки. Ранее считалось, что β -лактамы активно не выводятся из микробной клетки, однако в последнее время есть сведения об активном выведении β -лактамов, прежде всего карбапенемов, у *P. aeruginosa* [2].

Модификация мишени действия. Мишенями действия для β -лактамов являются ферменты — ПСБ, участвующие в синтезе клеточной стенки бактерий. Для взаимодействия с пенициллинсвязывающим белком (ПСБ) АБ необходимо проникнуть внутрь клетки. Для грамположительных микробов капсула и пептидогликан не являются барьером, у грамотрицательных микроорганизмов для β -лактамов этот барьер непреодолим и единственным путем транспорта являются пориновые каналы [6].

В результате модификации у некоторых ПСБ уменьшается сродство к β -лактамам, что проявляется в повышении МПК этих препаратов и снижении клинической эффективности. Реальное клиническое значение имеет устойчивость среди стафилококков и пневмококков. Гены модифицированных ПСБ локализованы на хромосомах.

Устойчивость стафилококков (*S. aureus* и КНС) обусловле-

на появлении у микроорганизмов дополнительного ПСБ (ПСБ2а).

ПСБ2а кодируется геном меса, входящим в состав подвижного генетического элемента «стафилококковой хромосомной кассеты мес» [5]. Частота распространения метилрезистентного *S. aureus* (MRSA) в реанимационных, онкологических отделениях России составляет 50-60 %. В США в 2000 г. частота выделения этих микроорганизмов в отделении интенсивной терапии с 1995-1999 гг. возросла на 29 % и достигла 53 % [5]. Маркером наличия ПСБ2а является устойчивость к метициллину или оксациллину.

Независимо от результатов оценки *in vitro* при инфекциях, вызываемых MRSA, все β -лактамы следует считать клинически неэффективными и не использовать в терапии. Частота распространения MRSA в некоторых отделениях реанимации, онкологии и гематологии в России превышает 50-60 %, что создает крайне серьезные проблемы для терапии. Отмечается неблагоприятная тенденция сохранения метилрезистентных стафилококков и энтерококков, устойчивых к β -лактамам и аминогликозидам. Клиническое значение связано с тем, что летальность при метициллинрезистентных бактериях выше, чем при инфекциях, вызываемых чувствительными штаммами.

Устойчивость пневмококков обусловлена появлением в генах, кодирующих ПСБ, чужеродной ДНК, происхождение которой связывают с зелеными стрептококками. При этом перекрестная устойчивость между отдельными β -лактамами неполная. Значительная часть штаммов, устойчивых к пенициллину, сохраняют чувствительность к цефалоспорином III поколения и карбапенемам. К настоящему времени накоплено значительное количество данных, свидетельствующих о сохранении клинической эффективности β -лактамов при инфекциях ДП, вызываемых штаммами с промежуточным уровнем устойчивости, однако при инфекциях ЦНС (менингитах) эффективность этих антибиотиков явно снижается. Накопленные данные послужили основанием для пересмотра критериев чувствительности пневмококков к амоксициллину, обсуждается целесообразность изменения критериев чувствительности к пенициллину.

Данные о частоте распространения в России пенициллинорезистентных пневмококков вариабельны. В 2000-2001 гг. при многоцентровом исследовании штаммы пневмококка со сниженной чувствительностью к пенициллину встречались редко, за исключением центров из Сибири, где были обнаружены не только умеренно-резистентные к пенициллину штаммы пневмококка, но и штаммы с резистентностью к пенициллину (МПК 4-8 мг/л). В Москве в период с 1998-1999 гг. частота встречаемости штаммов пневмококков со сниженной чувстви-

тельностью к пенициллину составила в среднем 23 %, при проспективном исследовании в 2000-2001 гг. отмечена тенденция к снижению резистентности пневмококков к пенициллину: она составила в среднем 10 % [15].

Среди грамотрицательных бактерий устойчивость, связанная с модификацией ПСБ, встречается редко. Определенное значение этот механизм устойчивости имеет у *H. influenzae* и *N. gonorrhoeae*. Эти микроорганизмы проявляют устойчивость не только к природным и полусинтетическим пенициллинам, но и к ингибиторозащищенным препаратам.

Отсутствует эффект β -лактамов АБ на факультативные и облигатные микроорганизмы (риккетсии, хламидии, легионеллы), что связано с трудностями проникновения этих АБ в фагоцит, в котором находится возбудитель. Истинной природной резистентностью к β -лактамам обладают только микоплазмы.

5.2. Аминогликозиды

Ферментативная инактивация. Основным механизмом устойчивости к аминогликозидам является их ферментативная инактивация путем модификации. Модифицированные молекулы аминогликозидов теряют способность связываться с рибосомами и подавлять биосинтез белка.

Быстрый перенос плазмид от клетки к клетке обеспечивает широкое распространение гентамицинрезистентных штаммов, особенно среди *Ps. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*. Присутствие в клетке плазмид детерминирует продукцию энзимов.

В отличие от β -лактамаз аминогликозидмодифицирующие ферменты (АМФ) не секретируются в экстрацеллюлярное пространство и не действуют на препарат, находящийся вне клетки.

Описаны три группы АМФ, осуществляющих инактивацию аминогликозидов, путем их связывания с различными молекулами:

ААС — присоединяющие молекулу уксусной кислоты;

АРН — присоединяющие молекулу фосфорной кислоты;

нуклеотидил — или АНТ — присоединяющие молекулу нуклеотида аденина.

Общее число описанных АМФ превышает 50, каждый из них характеризуется более или менее уникальным субстратным профилем. Гены ферментов локализуются, как правило, на плаزمиде, что приводит к быстрому внутри- и межвидовому распространению устойчивости. Среди грамположительных и грамотрицательных бактерий распространены различные ферменты (табл. 5.2).

В процессе ацетилирования гентамицина участвуют 3 аце-

Таблица 5.2. Характеристика наиболее распространенных АМФ

Ферменты	Устойчивость к антибиотикам
Грамположительные микроорганизмы	
APH (3')-III	КАН, НЕО, АМК
ANT (4')-I	ТОБ, АМК
ANT (6)-I	СТР
AAC (6')-APH (2'')	ГЕН, ТОБ, НТЛ, АМК
Грамотрицательные микроорганизмы	
ANT (2'')	КАН, ГЕН, ТОБ
AAC (2')	ГЕН, ТОБ, НТЛ
AAC (3)-V	ГЕН, ТОБ, НТЛ
AAC (3)-I	ГЕН
AAC (6')-I	ТОБ, НТЛ, АМК
APH (3')-I	КАН, НЕО
APH (3')-II	КАН, НЕО
APH (3')-VI	КАН, АМК

Примечание. АМК — амикацин; ГЕН — гентамицин; КАН — канамицин; НЕО — неомисин; НТЛ — нетилмицин; СТР — стрептомицин; ТОБ — тобрамицин.

тилтрансферазы (AAC-(2'), AAC-(3') и AAC-(6'), которые продуцируются различными видами грамотрицательных бактерий; AAC-6' продуцируется и энтерококками. Число АМФ, встречающихся у грамположительных бактерий, не столь велико.

Среди основных аденилаттрансфераз ANT-4 и ANT-6' продуцируются только в стафилококках. Ни один из аденилирующих ферментов не способен инактивировать амикацин. Амикацин модифицируется только AAC-(6').

Определенное клиническое значение имеет распространение среди грамположительных бактерий бифункционального фермента AAC (6')-APH (2''), разрушающего большинство клинически значимых аминогликозидов, кроме стрептомицина и спектиномицина. Как следует из данных табл. 5.2, маркером наличия этого фермента является устойчивость к гентамицину; другие ферменты, распространенные среди грамположительных бактерий, не инактивируют этот антибиотик.

В большинстве грамотрицательных бактерий обнаруживается ANT-2, ANT-6. На практике среди грамотрицательных бактерий могут встречаться практически все комбинации устойчивости к отдельным аминогликозидам. Это связано с разнообразием субстратных профилей отдельных ферментов и возможностью наличия у бактерии одновременно нескольких генов АМФ. Для России характерна высокая частота распространения устойчивости среди грамотрицательных бактерий к гентамицину и тобрамицину, что, вероятно, свя-

зано с необоснованно широким применением гентамицина. Частота устойчивости к нетилмицину, как правило, несколько ниже. Устойчивость к амикацину встречается достаточно редко.

Снижение проницаемости внешних структур. Проникновение аминокликозидов через внешнюю и цитоплазматическую мембраны бактерий является сложным процессом. Низкая природная чувствительность к аминокликозидам некоторых микроорганизмов (например, *B. ceracia*) связана именно с недостаточной проницаемостью для АМП внешней мембраны этих микроорганизмов. Их мутации, приводящие к изменению структуры липополисахарида у *E. coli* и *P. aeruginosa*, могут обусловить значительное повышение устойчивости к аминокликозидам.

Природная устойчивость к аминокликозидам анаэробов объясняется тем, что транспорт этих антибиотиков через цитоплазматическую мембрану связан с системами переноса электронов, отсутствующих у анаэробов. По этой же причине факультативные анаэробы в условиях анаэробноза становятся значительно более устойчивыми к аминокликозидам, чем в аэробных условиях.

Важным фактом является высокая устойчивость к аминокликозидам стрептококков и энтерококков, связанная с преимущественно анаэробным метаболизмом этих бактерий и, соответственно, отсутствием активного транспорта этих АБ в микробную клетку.

Если же энтерококки приобретают плазмиды, обладающие аминокликозидомодифицирующим ферментом, то их устойчивость к аминокликозидам становится еще выше [7].

Активность ингибиторов синтеза белка (гентамицина, тобрамицина, эритромицина, линкомицина, хлорамфеникола) проявляется на более поздних этапах синтеза. Резистентность коагулазонегативных стафилококков к аминокликозидам, обусловлена доменом, обладающим 6'-ацетилирующей активностью в случае с тобрамицином и амикацином, устойчивость к гентамицину обусловлена 2'-фосфорилазой. Эти реакции коагулозонегативных стафилококков на аминокликозиды кодируются генами ДНК. Плазмиды, несущие этот ген, могут передавать его другим микроорганизмам [14].

При совместном воздействии на микробную клетку аминокликозидов и β -лактамов последние нарушают структуру цитоплазматической мембраны бактерий и облегчают транспорт аминокликозидов. В результате этого между β -лактамами и аминокликозидами проявляется выраженный синергизм. Появляются данные о том, что аминокликозиды могут подвергаться активному выведению из микробной клетки.

Модификация мишени действия. Основной мишенью действия аминокликозидов является 30S субъединица бактериаль-

ной рибосомы, в некоторых случаях устойчивость может быть связана с ее модификацией. Распространение и клиническое значение устойчивости, связанной с модификацией мишени незначительно.

5.3. Хинолоны/Фторхинолоны

Модификация мишени действия. Ведущим механизмом устойчивости к хинолонам/фторхинолонам является модификация мишеней — двух бактериальных ферментов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, опосредующих конформационные изменения в молекуле бактериальной ДНК, необходимые для ее нормальной репликации.

Основным механизмом устойчивости к хинолонам является изменение структуры топоизомераз в результате мутаций в соответствующих генах и аминокислотных замен в молекулах ферментов. Аминокислотные замены, в свою очередь, приводят к снижению сродства хинолонов к ферментам и повышению МПК препаратов. Частота возникновения мутаций, вероятно, мало зависит от воздействия хинолонов, однако формирование устойчивых штаммов возможно лишь в результате селекции на фоне действия препаратов. В подавляющем большинстве случаев устойчивость формируется ступенеобразно. После возникновения и селекции мутаций в генах фермента, являющегося первичной мишенью действия хинолонов, МПК препаратов обычно повышается в 4-8 раз, а антибактериальный эффект проявляется за счет подавления активности фермента, являющегося вторичной мишенью. Если воздействие хинолонов на микроорганизм продолжается, то возможны возникновение и селекции мутаций во вторичной мишени и, как следствие, повышение МПК еще в 4-8 раз. У штаммов бактерий с высоким уровнем устойчивости обычно обнаруживают несколько мутаций в генах обеих топоизомераз.

Считается, что фторхинолоны, обладающие приблизительно одинаковым сродством к обоим топоизомеразам, в наименьшей степени способствуют селекции устойчивости. Это связано с тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двойных мутаций существенно ниже, чем одиночных.

За некоторыми исключениями, мутации в генах топоизомераз приводят к приблизительно одинаковому снижению сродства к ферментам для всех хинолонов. Однако клиническое значение это приобретает лишь в том случае, если МПК становится выше фармакодинамически обоснованного критерия чувствительности. Так, например, при исходных величинах МПК левофлоксацина и моксифлоксацина в отношении

штамма пневмококка 1.0 и 0.12 мг/л соответственно снижение средства хинолонов к топоизомеразе IV в 8 раз приведет к увеличению МПК до 8.0 и 1.0 мг/л. По фармакодинамически обоснованным критериям мутантный штамм окажется устойчивым к левофлоксацину, но сохранит чувствительность к моксифлоксацину.

Активное выведение. В последние годы накапливаются данные о широком распространении среди грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов устойчивости, связанной с активным выведением хинолонов. У штаммов с высоким уровнем устойчивости к фторхинолонам этот механизм часто сочетается с модификацией мишеней.

В России устойчивость к фторхинолонам (ципрофлоксацину и офлоксацину) является реальной проблемой при лечении нозокомиальных инфекций. Быстрее всего резистентность формируется у штаммов *P. aeruginosa*. Появляются данные о росте устойчивости к фторхинолонам среди пневмококков.

5.4. Макролиды, кетолиды и линкозамиды

Модификация мишени действия. Основной мишенью действия макролидов, кетолидов и линкозамидов является 50S субъединица бактериальной рибосомы. Несмотря на различия в структуре, все эти антибиотики имеют общий участок связывания с рибосомой. У большинства бактерий устойчивость возникает в результате метилирования 23S субъединицы рРНК. Известно около 20 генов (*erm* — erythromycin ribosome methylation), кодирующих фермент метилазу, они ассоциированы с транспозонами и могут локализоваться как на плазмидах, так и на хромосомах. Метилазы широко распространены среди многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий [10].

Метилирование мишени действия макролидов обуславливает высокий уровень устойчивости к этим антибиотикам (МПК > 32-64 мг/л).

Описано два варианта синтеза метилазы: конститутивный и индуцибельный. При конститутивном типе синтез фермента не зависит от внешних условий. Соответственно, бактерии проявляют устойчивость ко всем макролидам и линкозамидам. При индуцибельном типе синтез фермента для его начала необходима индукция. Синтез стрептококковых метилаз индуцируется всеми макролидами и линкозамидами, соответственно микроорганизмы проявляют устойчивость ко всем перечисленным антибиотикам. В отличие от этого, синтез стафилококковых метилаз способен индуцировать только 14- и 15-членные макролиды, соответственно микроорганизмы про-

являют устойчивость к перечисленным антибиотикам, но сохраняют чувствительность к 16-членным макролидам и линкозамидам.

Таким образом, в клинической практике могут встречаться стафилококки устойчивые как ко всем макролидам и линкозамидам, так и только к 14- и 15-членным макролидам.

У ряда микроорганизмов (*S. pneumoniae*, *Mycobacterium spp.*, *Brachyspira hyodysenteriae*, *Propionibacterium spp.*, *B. pertussis*, *H. influenzae*, *H. pylori*) известен и другой механизм модификации мишени для макролидов и линкозамидов — в результате мутаций в V домене 23S рРНК снижается сродство к антибиотикам и формируется клинически значимая устойчивость. При этом механизме наблюдают перекрестную резистентность ко всем макролидам и линкозамидам. Снижение чувствительности к макролидам/линкозамидам штаммов *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *S. oralis* вызывают также мутации в генах рибосомальных белков L4 и L22.

Активное выведение. Активное выведение макролидов и линкозамидов осуществляют несколько транспортных систем. Основное клиническое значение имеет система выведения, кодируемая *mef*-геном, распространенная среди *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и многих других грамположительных бактерий. Соответствующий белок-транспортер выводит 14- и 15-членные макролиды и обеспечивает невысокий уровень резистентности (МПК от 1 до 32 мг/л). Линкозамиды и 16-членные макролиды сохраняют активность [10].

Гены *mef* локализованы на хромосомах в составе конъюгативных элементов, что обеспечивает достаточно эффективное внутри- и межвидовое распространение. У стафилококков и энтерококков активное выведение макролидов, но не линкозамидов, осуществляют транспортные системы другого типа, кодируемые генами *msr*. Существуют также транспортные системы, осуществляющие избирательное выведение некоторых препаратов, например линкомицина или олеандомицина.

Ферментативная инактивация. Ферменты, инактивирующие макролиды и линкозамиды, описаны среди грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Некоторые из них обладают широким субстратным профилем (макролидофосфотрансферазы *E. coli* и *Staphylococcus spp.*), другие инактивируют только отдельные антибиотики (эритромицинастеразы, распространенные среди семейства *Enterobacteriaceae*, линкомицинацетилтрансферазы стафилококков и энтерококков). Клиническое значение ферментов, инактивирующих макролидные антибиотики, невелико.

Роль отдельных механизмов резистентности к макролидам не равноценна. Накапливаются данные о том, что при инфекциях, вызываемых *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* с устойчивостью,

обусловленной активным выведением, некоторые макролиды могут сохранять клиническую эффективность.

В России устойчивость к макролидам и линкозамидам закономерно распространена среди метициллинорезистентных стафилококков. Среди метициллиночувствительных стафилококков частота устойчивости, как правило, не превышает 10 %.

В Европе в последние годы наблюдается тенденция к росту устойчивости к макролидам среди *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, что связывают со значительным увеличением объема применения современных макролидов (азитромицина, кларитромицина, рокситромицина) в качестве препаратов выбора для лечения инфекций ДП легкой степени. Целесообразность такого расширения показаний вызывает дискуссии.

Надежных данных о многолетней динамике устойчивости *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* к макролидам в России нет. В Москве в период с 1998 по 2001 г. уровень устойчивости пневмококков к макролидам колеблется в пределах 8-12 %, преобладающим механизмом является активное выведение. Устойчивость достигает 18 %, во всех случаях она связана с активным выведением. Фиксируемый в последние годы уровень частоты устойчивости должен вызывать настороженность.

5.5. Тетрациклины

Активное выведение. Этот механизм является наиболее распространенным среди грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Детерминанты резистентности обычно локализованы на плаزمидах, что обеспечивает их быстрое внутри- и межвидовое распространение. Часть генов и соответствующие белки (TetA—TetE) распространены среди грамотрицательных бактерий, другие (TetK, TetL) — среди грамположительных.

Защита рибосомы. Известно семейство защитных белков, которые позволяют бактерии синтезировать белок, несмотря на связывание с рибосомой молекулы тетрациклина. Механизм подобной защиты неизвестен. Описано по меньшей мере 5 генов, кодирующих защитные белки, они распространены среди грамотрицательных и грамположительных бактерий и детерминируют устойчивость ко всем тетрациклинам.

Частота устойчивости к тетрациклинам среди клинически наиболее значимых микроорганизмов достаточно высока, что не позволяет рассматривать их как средства выбора для лечения большинства инфекций.

5.6. Гликопептиды

Модификация мишени действия. Механизм действия гликопептидов заключается в блокировании завершающей стадии синтеза пептидогликана путем связывания молекулы антибиотика с концевыми аминокислотами в боковой пептидной цепочке (D-аланин-D-аланин).

Механизм устойчивости к гликопептидам наиболее детально изучен у энтерококков, он связан с синтезом бактериями модифицированной боковой полипептидной цепи.

Известны три фенотипа устойчивости: VanA, VanB и VanC. Детерминанты устойчивости фенотипа VanA локализируются на плазидах, а фенотипа VanB — в основном на хромосомах. Для фенотипа VanA характерен высокий уровень устойчивости к ванкомицину и тейкопланину, для VanB — вариабельная резистентность к ванкомицину и чувствительность к тейкопланину. Фенотип VanC характерен для *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* и *E. flavescens*, проявляющих природно низкий уровень устойчивости к ванкомицину [11].

Устойчивость энтерококков к гликопептидам является серьезной проблемой в ОРИТ в США и Западной Европе. Чаще всего устойчивость отмечают у штаммов *E. faecium*, ее частота может достигать 15–20 %. Достоверных данных о выделении VRE в России нет.

Сообщения о выделении единичных штаммов метициллинорезистентных и метициллиночувствительных *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (GISA) начали появляться в различных странах с 1997 г. Для штаммов со сниженной чувствительностью характерно утолщение клеточной стенки, уменьшение аутолитической активности. Обсуждается возможность избыточной продукции мишени действия гликопептидов. Снижение чувствительности к гликопептидам было описано ранее среди КНС.

На практике при выделении ванкомицинорезистентных энтерококков и стафилококков необходимо проявлять настороженность, тщательно проверять чистоту исследуемой культуры и точность ее идентификации. Так, необходимо иметь в виду, что некоторые грамположительные бактерии (*Lactobacillus spp.*, *Leuconostoc spp.*, *Pediococcus spp.*) обладают природной устойчивостью к гликопептидам.

5.7. Сульфаниламиды и ко-тримоксазол

Формирование метаболического шунта. Резистентность к триметоприму может являться результатом приобретения генов дигидрофолатредуктазы, нечувствительной (или малочувствительной) к ингибции, а устойчивость к сульфанилами-

дам — генов дигидроптеоратсинтетазы. Известно несколько типов каждого из устойчивых ферментов, но их происхождение не совсем ясно.

Гены ферментов, устойчивых к ингибированию, часто находятся в составе подвижных генетических элементов (транспозонов) в ассоциации с генами, детерминирующими устойчивость к другим антибиотикам.

Модификация мишени действия. Устойчивость может также сформироваться в результате мутаций в генах указанных ферментов.

5.8. Хлорамфеникол

Ферментативная инактивация (ацетилирование) является основным механизмом устойчивости к хлорамфениколу. Гены ферментов — хлорамфениколацетилтрансфераз, как правило, локализируются на плазмидах и входят в состав транспозонов в ассоциации с генами устойчивости к другим АМП.

5.9. Полимиксины

Полимиксины оказывают бактерицидное действие на грамотрицательные бактерии, нарушая целостность цитоплазматической мембраны, действуя подобно поверхностно-активным веществам. Приобретенная устойчивость отмечается редко.

5.10. Нитрофураны

Механизм действия нитрофуранов изучен недостаточно полно. Считается, что приобретенная устойчивость к этим препаратам встречается крайне редко, о ее механизмах можно судить лишь предположительно.

5.11. Нитроимидазолы

Нитроимидазолы активируются в микробной клетке ферментом нитроредуктазой, возникающие при этом свободные радикалы, повреждают ДНК бактерий. Устойчивость у подавляющего большинства анаэробных бактерий отмечается крайне редко и не имеет практического значения.

Реальные проблемы возникают при развитии устойчивости у *H. pylori*, обусловленной инактивацией нитроредуктазы в результате мутаций в соответствующих генах.

Снижение проницаемости внешних структур бактериаль-

ной клетки является наименее специфичным механизмом устойчивости и обычно приводит к формированию устойчивости одновременно к нескольким группам антибиотиков.

Чаще всего причиной этого явления становится полная или частичная утрата пориновых белков. Кроме этого, относительно хорошо изучена система MAR (multiple antibiotic resistance — множественная устойчивость к антибиотикам). На фоне применения тетрациклинов или хлорамфеникола формируется устойчивость не только к этим антибиотикам, но и к β -лактамам и хинолонам. Активация MAR системы приводит к одновременному снижению количества одного из пориновых белков (OmpF) и повышению активности одной из систем активного выведения.

Снижение проницаемости за счет утраты или снижения количества пориновых белков встречается в ассоциации с продукцией β -лактамаз расширенного спектра. Утрата одного из пориновых белков (D_2) *P. aeruginosa* приводит к избирательному снижению чувствительности микроорганизма к имипенему.

5.12. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию антибиотикорезистентности

11 сентября 2001 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала Глобальную стратегию по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам. Эта программа направлена на обеспечение гарантий эффективности таких жизненно важных препаратов, как антибиотики, не только для нынешнего поколения людей, но и в будущем. Без согласованных действий всех стран многие великие открытия, сделанные учеными-медиками за последние 50 лет, могут утратить свое значение из-за распространения антибиотикорезистентности.

Антибиотики являются одним из наиболее значительных открытий XX века. Благодаря им стало возможно лечить и вылечивать те заболевания, которые ранее были смертельными (туберкулез, менингит, скарлатина, пневмония). Если человечество не сможет защитить это величайшее достижение медицинской науки, оно вступит в постантибиотическую эру.

За последние 5 лет более чем 17 млн долларов было потрачено фармацевтической промышленностью на исследования и разработку лекарственных средств, применяемых для лечения инфекционных заболеваний. Если резистентность микроорганизмов к лекарственным средствам будет развиваться быстро, большинство этих инвестиций могут быть потеряны. Стратегия ВОЗ по сдерживанию резистентности к противомикробным препаратам касается всех, кто в той или иной мере имеет

отношение к применению или назначению антибиотиков — от пациентов до врачей, от административных работников больниц до министров здравоохранения. Эта стратегия — результат 3-летней работы экспертов ВОЗ и сотрудничающих организаций. Она направлена на содействие разумному применению антибиотиков с целью минимизировать резистентность и дать возможность следующим поколениям применять эффективные антимикробные препараты.

Информированные пациенты смогут не оказывать давления на врачей, чтобы последние назначали им антибиотики. Образованные врачи будут назначать только те лекарственные средства, которые действительно требуются для лечения пациента.

Административные работники больниц смогут проводить на местах детальное мониторинговое исследование эффективности лекарственных средств. Министры здравоохранения смогут сделать так, чтобы большинство действительно необходимых препаратов были доступны для использования, в то время как неэффективные препараты не применялись.

Использование антибиотиков в пищевой промышленности также способствует росту антибиотикорезистентности. На сегодняшний день 50 % всех производимых антибиотиков применяется в сельском хозяйстве не только для лечения больных животных, но и в качестве стимуляторов роста крупного рогатого скота и птиц.

Устойчивые микроорганизмы могут передаваться от животных к человеку. Для предотвращения этого ВОЗ рекомендует последовательность действий, включая обязательное выписывание рецепта на все антибиотики, применяемые для лечения животных, и снятие с производства антибиотиков, использующихся в качестве стимуляторов роста.

Антибиотикорезистентность — глобальная проблема. Нет страны, которая могла бы позволить себе игнорировать ее, и нет страны, которая могла бы не отвечать на нее. Только одновременно проводимые действия по сдерживанию роста антибиотикорезистентности в каждой отдельной стране смогут дать положительные результаты во всем мире.

Список литературы

1. *Андреева И. Б. и др.* Самостоятельное применение антимикробных препаратов населением: результаты многоцентрового исследования // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 2. — С. 25—30.
2. *Белобородов В. Б.* Роль карбапенемовых антибиотиков в клинической практике // РМЖ. — 2002. — Т. 11, № 18 (190). — С. 1006—1010.
3. *Моисеев С. В.* Эффективность левофлоксацина в рандомизирован-

- ных клинических исследованиях // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 2. — С. 30—33.
4. *Савашин С. М., Сазыкин Ю. О.* Антибиотики: новые механизмы передачи резистентности // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — Т. 43, № 6. — С. 3—6.
 5. *Савицкая К. И., Трапезникова М. Ф., Нестерова М. Ф. и др.* Особенности антибиотикочувствительности грамположительных возбудителей осложненных уроинфекций у больных региона московской области // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 2. — С. 34—44.
 6. *Сазыкин Ю. О., Швец А. В., Иванов В. П.* Антибиотикорезистентность и системы активного выброса ксенобиотиков у бактерий // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — Т. 44, № 9. — С. 3—6.
 7. *Сидоренко С. В.* Антибактериальная терапия: кризис жанра или свет в конце тоннеля? // РМЖ. — Т. 11, № 18 (190). — С. 997—1001.
 8. *Сидоренко С. В.* Механизмы антибиотикочувствительности // Антибактериальная терапия. — 2000. — № 11. — С. 1—6.
 9. *Сидоренко С. В., Резван С. П., Грудинина С. А. и др.* Результаты многоцентрового исследования антибиотикочувствительности энтерококков // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — № 43 (9). — С. 9—18.
 10. *Сидоренко С. В., Яковлев С. В.* Бета-лактамы антибиотики // РМЖ. — 1997. — Т. 5, № 21. — С. 1367—1381.
 11. *Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлова С. Н.* Антибактериальная терапия: Практическое руководство. — М., 2000. — С. 7—12.
 12. *Страчунский Л. С.* Клиническая фармакология макролидов. Антибактериальные препараты. // РМЖ. — 1997. — Т. 5, № 21. — С. 1392—1404.
 13. *Ballows C., Jones R. et al.* Multicentre evaluation of linesolid antimicrobial activity in Europe // Clin. Microbiol. Inf. — 2001. — Vol. 7 (suppl. 1). — P. 1272.
 14. *Hooper D.* Emerging mechanism s of fluoroguinolone resistance // Emerging Infect. Dis. — 2001. — № 7 (2). — P. 337—341.
 15. *Jacoby G., Archer G.* Mechanisms of diseases new mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents // N. Engl. J. — 1991. — Vol. 324 (9). — P. 601—612.
 16. *Kamimia S., Weisblum B.* Induction of ermCV by 16-memberid-ring macrolide antibiotic // Antimicrob Agents Chemother. — 1997. — N 41. — P. 530—534.
 17. <http://antibiotic.ru>

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ. ПРИНЦИПЫ ВЫБОРА И ДОЗИРОВАНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛС

Антимикробная терапия может быть этиотропной и эмпирической.

Этиотропная терапия является более рациональной и предполагает целенаправленное применение антимикробных препаратов против установленного возбудителя инфекционного процесса.

Эмпирическая терапия — это применение антимикробных препаратов до получения сведений о возбудителе и его чувствительности к тем или иным препаратам.

Эмпирическую терапию проводят с учетом наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и наиболее вероятной их чувствительности к доступным антимикробным препаратам. По возможности следует учитывать локальные данные по антибиотикорезистентности возбудителей.

Антибактериальные препараты применяются для лечения воспалительных заболеваний, вызванных бактериями, при бактериальном носительстве и для периоперационной профилактики и в каждом случае должны определяться показания к их применению.

Для повышения эффективности лечения бактериальных инфекций необходимы:

- точный диагноз, который позволяет определить наличие общего или локального воспаления, вызванного бактериальным возбудителем;
- определение предполагаемого возбудителя и обоснование применения тех или иных антибактериальных препаратов;
- забор материала для бактериологического и/или иммунологического исследования (при наличии показаний, субстрата для исследования и бактериологической и иммунологической лабораторий);
- выбор оптимального препарата в соответствии с инфек-

- ционно-воспалительным процессом, его локализацией и тяжестью;
- выбор оптимальной дозы (с учетом правил дозирования отдельных препаратов), кратности (исходя из функции почек или печени) и пути введения (с учетом тяжести состояния);
 - учет особенностей фармакокинетики препаратов (биодоступность, распределение, проникновение через физиологические барьеры, концентрация в жидкостях и тканях организма, метаболизм, скорость выведения);
 - использование для эмпирической терапии нетяжелых или среднетяжелых заболеваний препаратов АБП с узким спектром действия, при тяжелом течении заболевания — препаратов широкого спектра действия или комбинированной терапии;
 - быстрая смена антибиотиков и коррекция схем лечения при получении новых данных о возбудителе (при отсутствии эффекта от эмпирической терапии);
 - выбор методов контроля эффективности и безопасности терапии АБП.

При назначении антибиотикотерапии врачу необходимо учитывать особенности пациента: возраст, масса тела, сопутствующие заболевания, состояние функции выделительных органов — печень, почки, прием других, особенно жизненно важных, ЛС, беременность, кормление грудью и т. д. — и фармакологический анамнез о применяемых ранее антимикробных препаратах, их эффективности и переносимости.

Важным является вопрос о предполагаемой длительности лечения, вопрос о микробиологическом и лекарственном мониторинге и, наконец, вопрос об оптимальной стоимости лечения.

При проведении антибактериальной терапии выбор препарата и режима дозирования базируется на клинической фармакологии ЛС и определяется:

1. Фармакодинамикой АБП:
 - а) антибактериальной активностью;
 - б) эффектом действия.
2. Фармакокинетикой препарата.
3. Прогнозируемыми нежелательными лекарственными реакциями (побочными эффектами).
4. Стоимостью лечения.

6.1. Фармакодинамика антибактериальных ЛС

В широком плане под фармакодинамикой понимают действие ЛС на специфические рецепторы живого организма (механизм действия) и возникающие в результате этого эф-

фекты. Так как мишенью действия антимикробного ЛС не является (или не должен являться) организм человека, в применении к ним фармакодинамика — это действие на микроорганизм. Таким образом, фармакодинамической характеристикой антибиотика является спектр и степень его активности в отношении того или иного вида микроорганизмов. Количественным выражением активности АМП является его минимальная подавляющая концентрация (МПК). Чем она меньше, тем более активен препарат (см. раздел 6.3.). Нередко в анотациях к АМП указывается большой спектр микроорганизмов, к которым показана активность *in vitro*, однако реальное значение имеют лишь возбудители тех инфекций, эффективность терапии которых доказана не только микробиологически, но и клинически. Поэтому микробиологическая активность препарата *in vitro* является только первой предпосылкой для обеспечения клинической и микробиологической эффективности.

В последние годы трактовка фармакодинамики АМП расширилась. В нее входит взаимоотношение между концентрациями препарата в организме или в искусственной модели и его антимикробной активностью. Исходя из этого, выделяют две группы антибиотиков:

1-я — с концентрационнонезависимой антимикробной активностью;

2-я — с времязависимой активностью.

Для первой группы препаратов, примером которых являются аминогликозиды или фторхинолоны, степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией антибиотика в биологической среде, например в сыворотке крови. Поэтому целью режима дозирования является достижение максимально переносимой концентрации препарата.

Для АМП с времязависимым антимикробным действием наиболее важным условием является длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 3-4 раза выше МПК), причем при повышении концентрации препарата эффективность терапии не возрастает. К АМП с времязависимым типом действия относятся пенициллины, цефалоспорины. Целью режимов их дозирования является поддержание в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации препарата, в 4 раза превышающей МПК. При этом необязательно, чтобы уровень АМП был выше МПК в течение всего интервала между дозами. Достаточно, чтобы такая концентрация сохранялась в течение 40-60 % временного интервала между дозами (см. раздел 6.3.).

К фармакодинамическим характеристикам антимикробных ЛС относят также типы (эффекты) их действия — бактерицидный (вызывает гибель инфекционного агента) и бактериостатический (приостанавливает размножение микроорганизма).

Термины «бактериостатический» и «бактерицидный» являются относительными, так как одни и те же препараты могут обладать «цидным» и «статическим» действием. Это определяется видом микроорганизма, концентрацией АМП и длительностью экспозиции. Так, ванкомицин в отношении стрептококков и энтерококков оказывает бактериостатическое действие, а в отношении стафилококков — бактерицидное действие. Макролиды обычно действуют бактериостатически, однако в высоких концентрациях (в 2-4 раза превышающих МПК) они оказывают бактерицидный эффект на *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*.

Выделение бактерицидных и бактериостатических эффектов АМП имеет практическое значение при лечении тяжелых инфекций, особенно у пациентов с нарушениями иммунитета. Это связано с тем, что при нормальном иммунитете приостановление размножения микроорганизмов оказывается вполне достаточным, чтобы элиминацию патогенных микроорганизмов завершила иммунная система.

Бактерицидные препараты являются препаратами выбора при тяжелых инфекциях или у пациентов с нарушениями иммунитета: больные СПИДом, лица, получающие иммуносупрессивную терапию, цитостатики, больные бактериальным эндокардитом, остеомиелитом, менингитом, при тяжелых инфекциях головы и шеи (эндофтальмит, ангина Людвига), нейтропеническая лихорадка и др.

Число антибиотиков — бактериостатиков невелико: тетрациклины, сульфаниламиды, хлорамфеникол, природные макролиды, налидиксовая кислота и некоторые другие. Вновь создаваемые противомикробные препараты, поступающие на фармацевтический рынок, обладают преимущественно бактерицидным эффектом действия.

С позиций фармакодинамики выбор antimicrobного препарата проводится по его спектру активности, подтвержденному в клинических рандомизированных, проспективных исследованиях.

Существуют объективные и субъективные сложности определения возбудителя, как при острой бактериальной инфекции, так и при необходимости профилактического применения противомикробных препаратов. В ряде случаев они обусловлены:

- отсутствием субстрата для исследования (острая пневмония в первые часы и дни заболевания, острые гнойно-воспалительные заболевания хирургического профиля, послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения и т. д.);
- значительными сроками, необходимыми для проведения бактериологических исследований (3-5 дней);
- отсутствием микробиологических лабораторий (особенно в поликлинической сети лечебных учреждений и т. д.);

- сложностью верификации альтернативных возбудителей;
- возникновением устойчивости микробов к антибактериальным препаратам и сложности их выявления.

Все это является причиной того, что в клинической практике во всем мире назначение первого противомикробного препарата практически всегда осуществляется эмпирически.

Эмпирическая терапия опирается на глобальные тенденции развития антибиотикорезистентности бактерий. Более обоснованным может быть эмпирический выбор АМП, если он опирается на результаты локальных эпидемических исследований бактериальных инфекций. Современное деление инфекций на «госпитальные» и «внебольничные» также является ориентиром при выборе АМП для эмпирической терапии и возникло в связи большими различиями в этиологии этих инфекций.

Рекомендации по эмпирической терапии бактериальных инфекционных заболеваний представлены в Приложении № I-1 — «Выбор антимикробных препаратов в зависимости от клинической картины и предполагаемого возбудителя».

Этиологическое лечение — целенаправленный выбор противомикробного препарата или их комбинации — осуществляют в соответствии с видом возбудителя (или возбудителей), выделенного из патологического материала при бактериологическом исследовании или установленного другими методами (иммуноферментный, ПЦР и др.).

Основой целенаправленного выбора противомикробных ЛС является грамотная идентификация микроорганизмов, вызвавших инфекционное заболевание, определение чувствительности микробов к антимикробным препаратам (грамотная бактериологическая, иммунологическая и/или ПЦР диагностика).

При выделении «проблемных возбудителей» — стафилококков, кишечной палочки, клебсиелл, энтерококков, протей, синегнойной палочки, микобактерий туберкулеза — обязательно определение их чувствительности к противомикробным препаратам.

Чаще целенаправленный выбор антибиотика проводится в случае необходимости смены препарата при неэффективности лечения стартовым препаратом (лекарственным препаратом первого выбора). Как правило, к этому времени готовы первичные результаты бактериологических исследований аэробов (но не антибиотикограмма). При тяжелом течении заболевания, нозокомиальных инфекциях, выделении «проблемных» возбудителей выбрать лекарственный препарат необходимо с учетом антибиотикорезистентности. В этих случаях также показан микробиологический мониторинг за возможным развитием суперинфекции (смена возбудителя, возникновение ассоциации микробов и т. д.) и развитием вторичной резистентности. Микробиологический мониторинг является одним из

методов оценки динамики заболевания и контроля эрадикации возбудителя.

Разнообразие проблемных возбудителей внутрибольничных инфекций определяет необходимость постоянного проведения микробиологического мониторинга в стационаре, что позволяет проводить стартовую терапию внутрибольничных инфекций с учетом этих эпидемических исследований. Смена антимикробных препаратов при отсутствии эффекта должна проводиться с учетом бактериологических исследований, проведенных у больного.

При отсутствии бактериологических исследований неэффективный стартовый препарат заменяется резервным антибиотиком, перекрывающим «пробелы» спектра активности стартового препарата. Если клиническая картина заболевания характерна для определенного возбудителя и для него нетипично развитие резистентности, терапию можно проводить без определения чувствительности микроорганизма к антибиотикам. Например, возбудителями рожистого воспаления, скарлатины всегда бывают стрептококки, эпидемического менингита — менингококки. Однако стремительное развитие резистентности микробной флоры все реже позволяет обходиться без бактериологического контроля, особенно при тяжелом течении заболевания.

6.2. Фармакокинетика антибактериальных ЛС

С фармакокинетической точки зрения целью противомикробной химиотерапии является создание и поддержание в месте бактериальной инфекции (очаге бактериальной инфекции) концентрации активного АМП препарата, обеспечивающей бактерицидный или бактериостатический эффект в отношении предполагаемого или установленного возбудителя (возбудителей).

Фармакокинетика лекарственных препаратов зависит от физико-химических свойств ЛС, определяющих всасывание, степень связи с белком и распределение ЛС, метаболизм и выведение лекарственного вещества. Фармакокинетические свойства ЛС определяют форму выпуска, пути введения и режимы дозирования АБП.

Из фармакокинетических характеристик для антибиотиков важным параметром при выборе препарата и режима дозирования являются период полувыведения. Для АМП при приеме внутрь важнейшее значение имеет такой фармакокинетический параметр, как биодоступность (способность попадать в системный кровоток). Биодоступность зависит от процента, стабильности и скорости всасывания и биотрансформации ЛС. Биодоступность не является неизменным параметром и

при создании современных лекарственных форм ее удается существенно повысить. Например, если амоксициллин в таблетках или капсулах имеет биодоступность около 75–80 %, то у специальной растворимой формы (Флемоксин соллютаб) она превышает 90 %. Всасывание препарата, а значит и его биодоступность может снижаться при взаимодействии ЛС с пищей или другими ЛС, при заболеваниях ЖКТ (см. раздел 6.4.).

Период полувыведения определяет кратность введения или приема АМП. На него оказывает влияние состояние органов, через которые происходит выведение (экскреция) АМП. Учитывая, что большинство АМП выводится почками, необходимо у всех пациентов, получающих АМП в стационаре, особенно в ОРИТ, определять креатинин сыворотки крови и рассчитывать клубочковую фильтрацию по формуле Кокрофта—Голта или проводить пробу Реберга.

При выборе АБП большое значение имеет распределение препарата и его способность проникать через тканевые барьеры (гематоэнцефалический барьер, плевральная, перитонеальная и суставная полости).

На тканевое распределение наибольшее влияние оказывает липофильность — вещества с высокой липофильностью легче проникают в ткани.

Распределяясь в организме, противомикробные препараты связываются с белками плазмы. Высокое сродство с белками плазмы препятствует образованию высоких концентраций препарата во внесосудистом русле. Связывание с белками не ограничивается сывороткой крови, происходит также в интерстициальной жидкости, в воспалительном экссудате и внутриклеточно (связывание с белками субклеточных структур, хроматином лейкоцитов и другими клеточными компонентами).

Степень ионизации антибиотика также имеет большое значение. Неионизированные соединения (например, макролиды) лучше проникают через липидные мембраны, в то время как для хорошего поступления в ткани легкого и накопления соединений с высокой степенью ионизации (аминогликозиды и β-лактамы антибиотики) требуется кислая среда.

На концентрацию препарата в сыворотке крови влияют состояние функции печени и почек. Нарушение их функции требует замены на препарат с меньшим риском развития органотоксического эффекта. Если возможности такой замены при нарушении выделительной функции почек отсутствуют, обязательным является изменение режима дозирования препарата с учетом степени нарушения выделительной функции почек (по уровню креатинина в сыворотке крови или клиренсу эндогенного креатинина). К сожалению, опорные тесты для расчета доз антимикробных препаратов при нарушении функции печени не разработаны, поэтому выбор гепатотокси-

ческих препаратов в этих случаях нежелателен; при необходимости применения они требуют осторожности и контроля уровня печеночных ферментов.

Путь введения противомикробных препаратов. Для получения максимальной концентрации противомикробного препарата в плазме крови после перорального приема целесообразно принимать его натощак (пища замедляет абсорбцию многих антибиотиков — см. раздел 6.4. «Взаимодействие антибактериальных ЛС»). После еды назначают препараты, оказывающие местное раздражающее действие. По степени абсорбции различают:

1) хорошо всасывающиеся препараты (более 70 % от дозы): хлорамфеникол, ампициллин, амоксициллин, доксициклин, рифампицин, цефалексин, фузидиевая кислота, фторхинолоны и др.; прием пищи оказывает минимальное влияние на их биодоступность;

2) умеренно всасывающиеся (30-50 %): феноксиметилпенициллин, оксациллин, эритромицин, олеандомицин, тетрациклин, окситетрациклин, линкомицин;

3) плохо всасывающиеся (менее 30 %): большинство цефалоспоринов (кроме цефалексина, цефаклора, цефтибутена, цефуроксима и цефиксима), бензилпенициллин, стрептомицин и другие аминогликозиды, ванкомицин, бацитрацин, полимиксины, нистатин.

Плохо всасывающиеся противомикробные препараты, за редким исключением, не имеют оральных форм выпуска, или эта форма выпуска за счет плохого всасывания позволяет получать в просвете кишечника высокий уровень концентрации и используется для лечения кишечных инфекций (гентамицин, неомицин, ванкомицин). Другой фармакокинетический параметр антибиотика, определяющий высокую концентрацию препарата в кишечнике, — высокий процент выведения ЛС с желчью, так называемый циклический процесс или рециркуляция (тетрациклины).

Плохо всасывающиеся или раздражающие слизистую оболочку ЖКТ препараты вводятся внутривенно или внутримышечно. Необходимо учитывать, что при нарушениях периферического кровообращения при в/м введении всасывание ЛС может существенно замедляться. В этих случаях АМП препараты вводят внутривенно (желательно капельно во избежание быстрого снижения их концентрации в крови и местнораздражающего действия на стенку вен, развития флеботромбоза). При тяжелом течении инфекции сочетают первоначальное внутривенное струйное введение с последующим внутривенным капельным или внутримышечным назначением.

При распространении бактериального воспаления за тканевые барьеры (плеврит, перитонит, флегмона и т. д.) системное применение даже максимально допустимых доз антибиотиков

не всегда позволяет получить эффективную концентрацию препаратов в очаге бактериальной инфекции. В таких случаях используется комбинация путей введения препарата: системное применение и введение непосредственно в полость. Более эффективны в этой ситуации технологии непрерывной перфузии антибиотиков (диализ). Они позволяют постоянно поддерживать в месте воспаления высокий уровень концентрации противомикробного препарата, одновременно удаляя продукты воспаления и снижая риск развития побочных эффектов АМП.

6.2.1. Связь с белком и распределение

После всасывания ЛС током крови разносятся по органам и тканям организма, где локализованы фармакологические мишени. Поэтому распределение ЛС зависит от состояния гемодинамики органов и тканей.

Физико-химические свойства АБП в значительной степени определяют фармакокинетику ЛС. Для всасывания и распределения препаратов в тканях организма большое значение имеет липофильность лекарственного средства. Клинически значимой для распределения является связь ЛС белками крови.

С другой стороны, высокое сродство липофильных препаратов к белкам плазмы препятствует образованию высоких концентраций препарата во внесосудистом русле.

Распределяясь в организме, большинство АБП связываются с альбуминами (макролиды — с β_1 -кислым гликопротеидом). Связывание АБП с белками не ограничивается сывороткой крови, оно происходит также в интерстициальной жидкости, в воспалительном экссудате и в цитоплазме клеток (связывание с белками субклеточных структур, хроматином лейкоцитов и другими клеточными компонентами).

Степень ионизации антибиотика также имеет большое значение для ФК. Неионизированные соединения (например, макролиды) лучше проникают через липидные мембраны, в то время как для хорошего поступления в ткани и накопления соединений с высокой степенью ионизации (аминогликозиды и β -лактамы антибиотиков) требуется кислая среда.

Белки крови имеют специфическую структуру и могут связывать различные вещества за счет своих активных центров. Скорость и прочность связывания зависят от конформации и степени комплементарности (соответствия) этих центров и молекул веществ, а также от характера возникающих при взаимодействии физико-химических связей. По убыванию «прочности» их можно расположить в следующем порядке: ковалентные, ионные, водородные, ван-дер-ваальсовы.

Связывание ЛС с биологическими макромолекулами осуществляется, как правило, в результате одновременной реализации нескольких механизмов. Так, связь Ван-дер-Ваальса стабилизирует ионную связь и делает ее более прочной. Катионы первичных, вторичных и третичных аминов образуют с анионами карбоновых кислот как ионные, так и водородные связи. При взаимодействии ароматических групп белка и ЛС гидрофобное взаимодействие дополняется комплексообразованием с переносом заряда и т. д.

Прочность комплекса, образованного взаимодействием нескольких комплементарно расположенных центров белка и ЛС, по-видимому, выше, чем просто сумма участвующих в комплексообразовании отдельных связей, что обусловлено их взаимовлиянием. Естественно, что полная комплементарность всех потенциальных центров, связывание ЛС с биомолекулой определяются максимальной их специфичностью.

Взаимодействие между ЛС и белками крови является обратимым процессом и подчиняется закону действия масс. Эта реакция протекает очень быстро ($T_{1/2}$ составляет около 20 мс) и не лимитирует удаление вещества из плазмы крови. Только несвязанные вещества могут диффундировать в ткани, поскольку комплекс белок + ЛС не способен пройти через мембрану клетки. Равновесие между фазами ЛС наступает при его распределении тогда, когда вводимое количество ЛС эквивалентно его выведению.

Проходя через печень, легкие, почки, мозг, ЛС может связываться с белками. Степень диссоциации в этом случае не всегда бывает равной комплексу альбумин + ЛС. Поэтому наблюдается накопление ряда ЛС в тканях и наоборот. Необходимо учитывать, что ЛС могут связываться с различными белками крови, имеющими несколько участков связывания. Например, альбумин имеет 10 мест для связи с основаниями, имеющими к ним малое сродство, поэтому данная связь непрочна. В молекуле альбумина имеется только два места, которые обладают сильной связью с кислыми ЛС. Липопротеины и кислый α_1 -гликопротеин значительно связываются с основаниями (хинидин, хлорпромазин, имипрамин).

В качестве связывающих веществ могут выступать практически все белки, а также форменные элементы крови. Набор связывающих компонентов в тканях еще более велик. ЛС могут связываться с одним или несколькими белками: альбуминами, глобулинами, липопротеинами, с кислым α_1 -гликопротеином. Так, например, тетрациклин на 14 % связывается с альбуминами, на 38 % — с различными липопротеинами, на 8 % — с другими белками крови. В значительной степени морфин и кодеин связываются с глобулинами; аминазин, имизин — с липопротеинами; пропранолол и верапамил — с кислыми α_1 -гликопротеинами. Когда речь идет о связывании ЛС

с белками крови, имеется в виду суммарное связывание с белками и другими фракциями крови данного ЛС.

Поскольку имеется равновесие между свободным ЛС и связанным с белком, то при выведении первого из организма происходит диссоциация комплекса белок + ЛС; последнее отщепляется от рассматриваемого комплекса и переходит в свободное активное состояние. Обратимость процессов образования и разрушения комплекса ЛС + белок неодинакова для различных классов фармакологических средств.

В большинстве случаев белок играет роль депо, регулирующего баланс между связанным ЛС и его биологически активной формой. Обратимость взаимодействия ЛС с белками крови приводит к тому, что каждая удаленная из циркуляции молекула активного ЛС возмещается за счет диссоциации белкового комплекса. Это положение правомерно только для тех ЛС, которые имеют одинаковое сродство к белкам крови и тканей. Если же сродство ЛС к белкам и жирам тканей выше, то концентрация его в плазме низкая, а в тканях высокая.

Целый ряд ЛС имеют высокое сродство к белкам плазмы крови. При этом ЛС — слабые кислоты связываются с альбумином, а ЛС — слабые основания — с кислым α_1 -гликопротеином.

В последнее время высказываются мнения о том, что связывание лекарства с белком не играет почти никакой роли: якобы клинически важные проявления взаимодействия препаратов с белками на самом деле имеют дополнительные механизмы действия, например изменение клиренса, что является причиной, лежащей в основе наблюдаемого клинического эффекта.

Вместе с тем отмечается, что связывание с белками действительно важно при интерпретации данных по концентрации лекарственного вещества в плазме при лекарственном мониторинге. При этом важно измерять отдельно концентрацию свободного (несвязанного) препарата, а не его суммарную концентрацию, что определяется обычно. Изменение концентрации альбумина или кислого α_1 -гликопротеина влияет на измеряемую (общую) концентрацию ЛС, поскольку изменяется концентрация связанного препарата. Однако только свободный препарат оказывает действие, поэтому важна концентрация свободного ЛС, а не общая концентрация ЛС.

Некоторые препараты в терапевтических концентрациях насыщают все доступные участки белков. В подобной ситуации общая концентрация препарата (связанного + несвязанного) увеличивается нелинейно с увеличением дозы. Интерпретация измеряемых концентраций в этом случае затрудняется. Если можно было бы измерить свободную концентрацию отдельно, то видно было бы, что она линейно зависит от дозы. К препаратам с насыщаемым связыванием белка относится цефтриаксон.

6.2.2. Распределение

Распределение — способность антибиотиков проникать и накапливаться в определенных тканях и органах во многом зависит от степени их связывания с белками. Большая часть антибиотиков хорошо распределяются в паренхиматозные органы, мягкие ткани (иначе они не внедряются в клиническую практику). Несколько ниже их распределение в миокард, костную ткань, поджелудочную железу, слезный мешок, предстательную железу. Многие антибиотики плохо проникают через неповрежденный гематоэнцефалический барьер и другие тканевые барьеры (при воспалении проницаемость значительно возрастает). Большая часть антибиотиков проникает через тканевые барьеры (в плевральную полость, перитонеальную полость, в полость суставов и т. д.) хуже, чем в паренхиматозные органы, поэтому тяжелое течение инфекционного воспаления этой локализации требует применения высоких доз антибиотиков, что увеличивает риск развития нежелательных лекарственных реакций и не всегда позволяет получить в очаге воспаления необходимый уровень концентрации антибиотика. В последние годы изучается не только суммарный показатель распределения АБП в легкие, но распределение в бронхи, бронхиальный и альвеолярный секрет (см. Приложение I-3, табл. 2). Для получения высоких концентраций АБП вводят в полости; часто используется метод диализа.

Распределение в органы, как правило, выражается в процентах к концентрации в сыворотке крови (или мкг/г ткани) — эта информация чаще касается новых антибиотиков. Для старых, а зачастую и для новых антибиотиков распределение оценивается в терминах — «хорошее» (близко к концентрации в сыворотке крови), «удовлетворительное» (приблизительно 50-70 % от концентрации в сыворотке крови), «плохое» — меньше 25 % от концентрации в сыворотке крови [2].

Особенности распределения антибиотика в органы, при равнозначном противомикробном спектре препаратов, оказывает влияние на выбор АБП.

6.2.3. Метаболизм лекарственных средств (общие вопросы)

Человек подвергается воздействию множества инородных химических веществ, называемых ксенобиотиками, многие из них могут вызывать ответные биологические реакции. Организм реагирует на лекарственные препараты так же, как и на любой ксенобиотик. С помощью различных реакций организм нейтрализует и выводит лекарственные вещества. Некоторые легко растворимые в воде лекарственные вещества выводятся почками в неизмененном виде, другие подвергаются воздействию ферментов, изменяющих их химическую структуру.

Метаболизм, или биотрансформация, — это общее понятие, отражающее химические изменения, которым подвергаются лекарственные средства в организме. Чаще всего результатом метаболизма ЛС является, с одной стороны, снижение растворимости в жирах (снижение *липофильности*) и повышение растворимости в воде (повышение *гидрофильности*), а с другой — изменение фармакологической активности ЛС.

Небольшое число ЛС способно выводиться почками в неизменном виде. Чаще всего эти ЛС представляют собой «малые молекулы» и они способны находиться в ионизированном состоянии при физиологических значениях рН. Большинство ЛС лишены таких физико-химических свойств. Фармакологически активные органические молекулы чаще липофильны и остаются неионизированными при физиологических значениях рН. Эти ЛС обычно связаны с белками плазмы, плохо фильтруются в почечных клубочках и одновременно легко реабсорбируются в почечных канальцах. Система метаболизма, или биотрансформации, направлена на повышение растворимости молекулы лекарственного препарата (повышение гидрофильности), что способствует выведению его из организма с мочой. Иными словами, липофильные лекарственные препараты превращаются в гидрофильные и, следовательно, более легко выводимые соединения.

Изменение фармакологической активности ЛС в результате метаболизма может проходить по следующим направлениям:

- фармакологически активное вещество превращается в фармакологически неактивное (это характерно для большинства лекарственных препаратов);
- фармакологически активное вещество на первом этапе превращается в другое фармакологически активное вещество, т. е. имеет *активные метаболиты*.

Фармакологически неактивные вещества, превращающиеся в организме в фармакологически активные вещества, называют *пролекарствами*.

Одной из целей создания пролекарств является улучшение фармакокинетических свойств ЛС, что ускоряет и увеличивает их всасывание. Фармакологически активное вещество пролекарства иногда оказывает более выраженное фармакологическое действие, чем исходный лекарственный препарат. Воспроизведение в фармацевтической химии пролекарств может дать лекарственный препарат с улучшенными фармакокинетическими свойствами. Так были разработаны сложные эфиры ампициллина — пивампицин, талампицин и бикампицин, которые, в отличие от ампициллина, практически полностью всасываются при приеме внутрь (98-99 %). В печени эти препараты подвергаются гидролизу под действием ферментов карбоксиэстераз до ампициллина. Метаболизм антимикроб-

ных лекарственных средств осуществляется преимущественно в печени.

При пероральном приеме ЛС всасываются в тонкой кишке и через систему воротной вены поступают в печень, где подвергаются активному метаболизму еще до поступления в системное кровообращение (50-80 %), что и обеспечивает высокий печеночный клиренс. Это явление известно как пресистемная элиминация или эффект «первого прохождения» («first-pass effect»). В результате, эти ЛС имеют низкую биодоступность при приеме внутрь, при этом абсорбция их может составлять почти 100 %.

Эффект «первого прохождения» характерен для следующих ЛС: аминазин, альдостерон, ацетилсалициловая кислота, верапамил, гидралазин, изадрин и др. В клинической практике нет антибиотиков, обладающих высоким эффектом первого прохождения через печень.

Лекарственные вещества, метаболизирующиеся в печени, подразделяются на две группы — препараты с высоким и с низким печеночным клиренсом. Для лекарственных средств первой подгруппы характерна высокая степень извлечения (экстракции) из крови, что зависит от активности (емкости) метаболизирующих их ферментных систем. Поскольку лекарственные средства этой группы быстро и легко метаболизируются в печени, печеночный клиренс определяется величиной и скоростью кровотока. Емкость ферментных систем для второй подгруппы лекарственных средств относительно невелика, и в результате их печеночный клиренс зависит не от скорости печеночного кровотока, а от активности ферментов и степени связывания с белками крови.

В биотрансформации ЛС выделяют две категории реакций, обозначаемых как фазы метаболизма.

Реакции I фазы (несинтетические реакции) — в процессе этих реакций ЛС переходит в полярное и водорастворимое (гидрофильное) соединение. Основными реакциями I фазы являются реакции окисления. Катализаторами этих реакций являются оксидазы со смешанной функцией. Субстратная специфичность этих ферментов очень низка, поэтому они окисляют различные лекарственные вещества. К другим, менее частым реакциям I фазы относятся процессы восстановления и гидролиза.

Реакции II фазы (синтетические реакции). Метаболиты ЛС, образующихся в результате реакций I фазы, могут оставаться достаточно полярными и поэтому не могут выводиться почками. В печени путем конъюгации они превращаются в гидрофильные соединения.

Способность печени к метаболизму настолько велика, что поражение паренхимы печени должно быть значительным, чтобы воздействовать на метаболизм препарата. Однако арте-

риовенозное шунтирование, при отсутствии значительного повреждения клеток печени, за счет снижения печеночного кровотока может снизить метаболизм лекарственных препаратов.

Принято считать, что существует выраженная индивидуальная вариабельность метаболизма лекарственных препаратов. Одной из важнейших причин ее существования является генетический полиморфизм ферментов метаболизма. Генетический полиморфизм обусловлен мутациями в генах ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты. Экспрессия мутантных генов приводит к изменению скорости метаболизма ЛС (замедление или ускорение).

Большинство людей имеют нормальные гены ферментов метаболизма, однако в определенном проценте случаев распространены мутантные гены. Генетический полиморфизм характерен как для ферментов I фазы метаболизма [изоферменты цитохрома P-450 (CYP-450), дигидропиримидин дигидрогеназа, бутирилхолинэстераза], так и для ферментов II фазы (N-ацетилтрансфераза, тиопурин S-метилтрансфераза). По мутации гена выделяют следующие группы индивидуумов:

— «экстенсивные» (активные) метаболизаторы (extensive metabolism, EM), имеющие нормальный ген того или иного фермента метаболизма; к активным метаболизаторам принадлежит большинство населения;

— «медленные» метаболизаторы (poor metabolism, PM), имеющие мутации гена того или иного фермента метаболизма, которые приводят к синтезу «дефектного» фермента либо вообще к отсутствию синтеза фермента метаболизма; у медленных метаболизаторов ЛС накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных побочных эффектов, т. е. для них доза препарата должна подбираться индивидуально и быть ниже дозы ЛС для быстрых метаболизаторов;

— «быстрые», или «сверхактивные», метаболизаторы (ultraextensive metabolism, UM) — лица, имеющие мутации гена того или иного фермента метаболизма, которые приводят к синтезу фермента, обладающего высокой метаболической активностью. Естественно, что для «быстрого» метаболизатора доза препарата должна быть выше, чем для неактивных метаболизаторов.

Распространенность «медленных» и «быстрых» метаболизаторов по различным ферментам метаболизма в различных этнических группах вариабельна. Так, «медленные» метаболизаторы по CYP_{2D6} в США составляют 6 % в популяции, среди жителей Гонконга — 20 %, а в Японии — 0 %.

В то же время «медленные» метаболизаторы по ферменту N-ацетилтрансфераза среди белого населения США составляют 60 %. К сожалению, в нашей стране генотипирование и

фенотипирование, с помощью которых можно оценить активность ферментов метаболизма, пока не нашли широкого распространения [18].

Следует отметить, что ЛС в процессе метаболизма может превращаться только за счет реакций I фазы, либо исключительно за счет реакций II фазы. Иногда часть ЛС метаболизируется путем реакций I фазы, а часть — путем реакций II фазы. Кроме того, существует возможность последовательного участия реакций I и II фазы.

Цитохром P-450

Цитохром P-450 (CYP-450) представляет собой группу ферментов, которые не только осуществляют метаболизм ЛС и других ксенобиотиков, но и участвуют в синтезе стероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, простаноидов (тромбоксана A₂, простаглицлина I₂). Филогенетические исследования показали, что цитохромы P-450 появились в живых организмах около 3.5 миллиарда лет назад. Цитохром P-450 является гемопротеином, т. е. он содержит гем.

Наибольшее количество цитохрома P-450 находится в гепатоцитах. Однако цитохром P-450 обнаруживается и в других органах: кишечнике, почках, легких, надпочечниках, головном мозге, коже, плаценте, миокарде. Важнейшим свойством цитохрома P-450 является способность метаболизировать практически все известные химические соединения. Наиболее важной реакцией при этом является гидроксильрование.

Цитохром P-450 имеет множество изоформ — *изоферментов*, которых на данный момент выделено более 1000. Изоферменты цитохрома P-450, по классификации Nebert (1987), принято разделять по близости аминокислотного состава на семейства, а последние, в свою очередь, на подсемейства. Изоферменты цитохрома P-450 с идентичностью аминокислотного состава более 40 % объединены в семейства (выделено 17 семейств). Изоферменты цитохрома P-450 с идентичностью аминокислотного состава более 55 % объединены в подсемейства, которых выделено 39. Семейства цитохромов P-450 принято обозначать римскими цифрами, подсемейства — латинской буквой. Отдельные изоферменты обозначаются следующим образом: сначала арабская цифра, обозначающая семейство, далее латинская буква, обозначающая подсемейство, в конце указывается арабская цифра, соответствующая изоферменту. Изоферменты цитохрома P-450 — представители различных семейств и подсемейств — отличаются субстратной специфичностью и регуляторами активности (ингибиторы и индукторы). В метаболизме ЛС принимают участие изоферменты семейств I, II и III. Наиболее важными для метаболиз-

Таблица 6.1. Содержание изоферментов цитохрома P-450 в печени человека и их вклад в окисление лекарственных препаратов (Lewis и соавт., 1999)

Изофермент цитохрома P-450	Содержание в печени, %	Вклад в окисление лекарств, %
CYP _{1A1}	Менее 1	2.5
CYP _{1A2}	13	8.2
CYP _{1B1}	Менее 1	Неизвестен
CYP _{2A6}	4	2.5
CYP _{2B6}	Менее 1	3.4
CYP _{2C9}	18	15.8
CYP _{2C19}	1	8.3
CYP _{2D6}	2.5	18.8
CYP _{2E1}	7	4.1
CYP _{3A4}	28	34.1

ма лекарственных препаратов и хорошо изученными изоферментами цитохрома P-450 являются следующие: 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4. Содержание различных изоферментов цитохрома P-450 в печени человека, а также их вклад в окисление ЛС не одинаково (табл. 6.1).

Субстратная специфичность определенных изоферментов цитохрома P-450 позволила разработать методы *фенотипирования*. При этом активность того или иного фермента метаболизма определяется по фармакокинетике «маркерного» субстрата путем измерения концентрации неизмененного вещества и концентрации его метаболита в сыворотке или плазме (табл. 6.2).

Каждый изофермент цитохрома P-450 кодируется определенным геном. Гены изоферментов цитохрома P-450 находятся в разных хромосомах и занимают в них разные локусы. Локализация генов изоферментов цитохрома P-450, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, представлена в табл. 6.3.

Известно 53 гена изоферментов цитохрома P-450. Определение изоферментов цитохрома P-450 путем идентификации генов соответствующих изоферментов, осуществляемое с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), называется *генотипированием* изоферментов цитохрома P-450.

Для ферментов I и II фаз метаболизма ЛС характерны генетический полиморфизм, что в значительной степени определяет индивидуальные фармакокинетические параметры ЛС у пациентов и влияет на результаты взаимодействия ЛС, в том числе на взаимодействие антибиотиков, способность к индукции и ингибированию АМП под действием ЛС (см. раздел 6.4. «Взаимодействие антибактериальных ЛС»).

Таблица 6.2. Лекарственные средства, использующиеся в качестве «маркерных» субстратов для фенотипирования некоторых изоферментов цитохрома P-450

Изофермент цитохрома P-450	Лекарственные средства	Определяемый метаболит
CYP _{2D6}	Дебризохин Декстрометорфан Спартеин	4-гидроксидебризохин Декстрорфан 2-дегидроспартеин 5-дегидроспартеин
CYP _{2C19}	S-мефенитоин Омепразол	4-гидроксимефенитоин 5-гидроксиомепразол
CYP _{2B6}	S-мефенитоин	N-деметилмефенитоин
CYP _{2E1}	Хлороксазон	6-гидроксихлороксазон
CYP _{1A2}	Фенацетин Антипирин Кофеин	O-деметилфенацетин 4-гидроксиантипирин 3-деметилкофеин (параксантин)
CYP _{2C8}	Паклитаксел	6-гидроксипаклитаксел
CYP _{2A6}	Кумарин	7-гидроксикумарин
CYP _{3A4}	Дапсон Тестостерон Лидокаин Нифедипин	Дапсон гидроксиламин 6-гидрокситестостерон Моноэтилглицинксилидид (MEGX) 2,6-диметил-4-(2-нитрофенол)-3,5-пирридин карбоксилат
	Эритромицин Кортизол	N-деметилэритромицин 6β-гидроксикортизол

Таблица 6.3. Локализация генов изоферментов цитохрома P-450, участвующих в метаболизме лекарственных средств

Изофермент	Хромосома	Лocus
1A1	15	15q22—q24
1A2	15	15q22—qter
1B1	2	2q22—q22
2A6	19	19q13.2
2B6	19	19q13.2
2C8	10	10q24.1
2C9	10	10q24.1-24.3
2C18	10	Нет данных
2C19	10	10q24.1-24.3
2D6	22	22q13.1
2E1	10	10q24.3—qter
3A4	7	7q22.1

Ниже описаны наиболее важные ферменты I и II фаз метаболизма ЛС.

Семейство цитохрома P-450 CYP1. До сих пор не известны эндогенные субстраты для изоферментов семейства CYP1. Они метаболизируют ксенобиотики — некоторые лекарственные препараты и полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) — основные компоненты табачного дыма и продукты сжигания органического топлива. Отличительной особенностью изоферментов семейства CYP1 является их способность индуцироваться под действием ПАУ, в том числе диоксина и 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-p-диоксина (TCDD). Поэтому семейство CYP1 в литературе называют цитохромом индуцибельным ПАУ, диоксин-индуцибельным цитохромом, TCDD-индуцибельным цитохромом. В организме человека семейство CYP1 представлено 2 подсемействами: 1A и 1B. В состав подсемейства 1A входят изоферменты 1A1 и 1A2. В состав подсемейства 1B входит изофермент 1B1.

Изофермент цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) обнаружен в основном в легких, в меньшей степени — в лимфоцитах и плаценте. CYP1A1 не участвует в метаболизме ЛС, однако в легких он активно метаболизирует ПАУ. При этом некоторые ПАУ, например бензопирен, а также нитрозамины превращаются в канцерогенные соединения, способные вызвать злокачественные новообразования, в первую очередь — рак легких. Этот процесс получил названия биоактивации канцерогенов. Как и другие цитохромы семейства CYP1, CYP1A1 индуцируется ПАУ. При этом изучен механизм индукции CYP1A1 ПАУ. ПАУ, проникнув в клетку, соединяются с Ah-рецептором, который является белком из класса регуляторов транскрипции, образуемый комплекс ПАУ-Ah-рецептор проникает в ядро посредством другого белка ARNT и стимулирует экспрессию гена CYP1A1, связываясь со специфическим «диоксин-чувствительным» участком (сайтом) гена. Таким образом, у курящих людей индукция CYP1A1 осуществляется наиболее интенсивно, что приводит к биоактивации канцерогенов. Именно этим объясняется высокий риск возникновения рака легких у курильщиков.

Изофермент цитохрома P-450 1A2 (CYP1A2) обнаруживается в основном в печени. В отличие от цитохрома CYP1A1, CYP1A2 метаболизирует не только ПАУ, но и ряд ЛС (см. Приложение I-6 «Субстраты, ингибиторы и индукторы изоферментов цитохрома P-450»). В качестве «маркерных субстратов» для фенотипирования CYP1A2 используются фенацетин, кофеин и антипирин. При этом фенацетин подвергается O-деметилированию, кофеин — 3-деметилированию, а антипирин — 4-гидроксилированию.

Оценка клиренса кофеина является важным диагностическим тестом для определения функционального состояния пе-

чени, и так как главным метаболизирующим ферментом кофеина является CYP1A2, по сути в данном тесте определяется активность этого изофермента. Пациент получает внутрь кофеин, меченный радиоактивным изотопом углерода C_{13} (C_{13} -кофеин), после этого выдыхаемый пациентом воздух собирается в течение 1 ч и анализируется. По отношению в выдыхаемом воздухе $C_{13}O_2$ к $C_{12}O_2$ (измеряют с помощью масс-спектроскопии) определяют клиренс кофеина. Существует и другая модификация этого теста, при которой методом жидкостной высокоэффективной хроматографии (ВЭЖХ) определяют концентрацию кофеина и его метаболитов в плазме крови, моче и слюне, взятых натощак. В этом случае определенный вклад в метаболизм кофеина вносят цитохромы CYP_{3A4} и CYP_{2D6}. Оценка клиренса кофеина — надежный тест для определения функционального состояния печени при ее выраженном поражении (цирроз печени), однако тест недостаточно чувствителен при умеренном поражении печени. На результат теста влияют курение (индукция CYP_{1A2}), возраст, совместное применение ЛС, изменяющих активность изоферментов цитохрома P-450 (ингибиторов или индукторов).

Следует отметить, что CYP_{1A2} является главным ферментом, метаболизирующим теofilлин.

Подсемейство цитохрома P-450 CYP1A. Из изоферментов подсемейства CYP1A наиболее важную роль в метаболизме лекарственных препаратов играет изофермент цитохрома P-450 2A6 (CYP_{2A6}). Общим свойством изоферментов подсемейства CYP1A является их способность к индукции под действием фенобарбитала, поэтому второе название подсемейства CYP1A — фенобарбитал-индуцибельный цитохром.

Изофермент цитохрома P-450 2A6 (CYP_{2A6}) выявляется в основном в печени. CYP_{2A6} метаболизирует небольшое число ЛС: превращение никотина в кетинин; 7-гидроксилирование кумарина; 7-гидроксилирование циклофосаида и фосфаида; вносит определенный вклад в метаболизм ритонавира; CYP_{2A6} принимает участие в биоактивации компонентов табачного дыма нитрозоаминов — канцерогенов, вызывающих рак легких.

Подсемейство цитохрома P-450 CYP1C. Из всех изоферментов подсемейства цитохрома CYP1C наиболее важную роль в метаболизме ЛС играют изоферменты цитохрома P-450 2C9 и 2C19.

Изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP_{2C9}) находится в основном в печени. CYP_{2C9} метаболизирует ряд ЛС, в том числе многие НПВС, фенитоин, S-варфарин. *Изофермент цитохрома P-450 2C19 (CYP_{2C19})* также принимает участие в метаболизме ЛС. Для CYP_{2C9} и CYP_{2C19} характерен генетический полиморфизм.

Подсемейство цитохрома P-450 CYP11D. Подсемейство цитохрома P-450 CYP11D включает 1 изофермент — 2D6.

Изофермент цитохрома P-450 2D6 (CYP_{2D6}) локализован в основном в печени. CYP_{2D6} метаболизирует **около 20 %** всех известных ЛС, в том числе нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы, β-адреноблокаторы. Маркерными субстратами, используемыми для фенотипирования цитохрома 2D6, являются дебризохин, декстрометорфан и спартеин. CYP_{2D6}, в отличие от других изоферментов цитохрома P-450, не имеет индукторов, но обладает генетическим полиморфизмом.

Подсемейство цитохрома P-450 CYP11E. Из изоферментов подсемейства цитохрома 11E наиболее важную роль в метаболизме лекарственных препаратов играет изофермент цитохрома P-450 (CYP 2E1); в печени взрослых он составляет около 7 % от всех изоферментов цитохрома P-450. Общим свойством изоферментов подсемейства CYP11E является их способность к индукции под влиянием этанола. Есть данные об участии цитохрома CYP_{2E1} в атерогенезе клеток.

Подсемейство цитохрома P-450 CYP11A. Подсемейство цитохрома P-450 CYP11A включает 4 изофермента: 3A3, 3A4, 3A5 и 3A7. Цитохромы подсемейства CYP11A составляют 30 % от всех изоферментов цитохрома P-450 в печени и 70 % всех изоферментов стенки ЖКТ. При этом в печени преимущественно локализован изофермент 3A4 (CYP_{3A4}), в стенках желудка и кишечника — изоферменты 3A3 (CYP_{3A3}) и 3A5 (CYP_{3A5}). Изофермент 3A7 (CYP_{3A7}) определяется только в печени плода. Из изоферментов подсемейства CYP11A наиболее важную роль в метаболизме ЛС играет CYP_{3A4}.

Изофермент цитохрома P-450 3A4 (CYP_{3A4}) метаболизирует около 60 % всех известных ЛС, в том числе макролидные антибиотики, блокаторы медленных кальциевых каналов, некоторые антиаритмики и т. д. CYP_{3A4} катализирует реакцию 6-β-гидроксилирования эндогенных стероидов тестостерона. Маркерными субстратами для определения активности CYP_{3A4} являются дапсон, эритромицин, нифедипин, лидокаин, тестостерон, кортизол.

Метаболизм лидокаина протекает в гепатоцитах, где через оксидативное N-деэтилирование CYP_{3A4} образуется моноэтилглицинксилидид (MEGX).

Определение активности CYP_{3A4} по метаболиту лидокаина моноэтилглицинксилиду (MEGX-тест) является наиболее чувствительным и специфичным тестом, который характеризует функциональное состояние печени при острых и хронических ее заболеваниях, при синдроме системного воспалительного

ответа (сепсисе). При циррозе печени концентрация МEGX коррелирует с прогнозом заболевания.

Имеются данные о внутривидовой вариабельности метаболизма ЛС посредством CYP3A4. Однако, скорее всего, причиной этого феномена является не существование генетического полиморфизма CYP3A4, а нарушение экспрессии факторов транскрипции гена CYP3A4.

Реакции II фазы метаболизма, или синтетические реакции, представляют собой соединение (конъюгацию) ЛС или их метаболитов с эндогенными веществами, в результате образуются полярные, хорошо растворимые в воде конъюгаты, легко выводимые почками.

Наиболее распространенными реакциями II фазы метаболизма являются реакции глюкуронирования, ацетилирования, сульфатирования.

Тип реакции конъюгации зависит прежде всего от химической структуры субстрата (ЛС). Так, глюкуронированию подвергаются соединения, содержащие гидроксильные группы, а также карбоксильные, тиоловые, карбонильные и нитрогруппы. Субстратами ацетилирования являются лекарственные препараты и метаболиты, содержащие нитрогруппу. Сульфатирование характерно для соединений с фенольной структурой. В результате реакций II фазы в большинстве случаев ксенобиотики полностью утрачивают биологическую активность.

Ацетилирование. Ацетилирование эволюционно является одним из ранних механизмов адаптации, так как эта реакция необходима для синтеза жирных кислот, стероидов, функционирования цикла Кребса. Важной функцией ацетилирования является метаболизм (биотрансформация) ксенобиотиков: ЛС, бытовых и промышленных ядов. Ацетилирование осуществляется ферментом *N*-ацетилтрансферазой и коферментом А. Интенсивность ацетилирования в организме человека контролируется β_2 -адренорецепторами, метаболическими резервами (пантотеновая кислота, пиридоксин, тиамин, липоевая кислота), генотипом. Кроме того, ацетилирование зависит от функционального состояния печени и других органов, в которых находится *N*-ацетилтрансфераза, хотя ацетилирование, как и другие реакции II фазы, мало изменяется при заболеваниях печени. Между тем ацетилирование ЛС и других ксенобиотиков происходит преимущественно в печени. Выделено 2 изофермента *N*-ацетилтрансферазы: *N*-ацетилтрансфераза 1 (NAT1) и *N*-ацетилтрансфераза 2 (NAT2). NAT1 ацетилирует небольшое количество ариламинов и не обладает генетическим полиморфизмом. Таким образом, основным ферментом ацетилирования является NAT2. Ген NAT2 расположен в 8-й хромосоме, локусе 8p23,1—p21,3. NAT2 ацетилирует ряд ЛС, в том числе изониазид и сульфаниламиды (табл. 6.4).

Таблица 6.4. Лекарственные средства, подвергающиеся ацетилированию

Группа лекарственных средств	Лекарственные средства
Сердечно-сосудистые средства Сульфаниламиды	Прокаинамид, гидралазин Сульфасалазин, сульфаметоксазол, сульфадиазин, сульфациетамид
Ингибиторы стероидогенеза Противотуберкулезные препараты Бензодиазепины Другие препараты	Аминоглутетимид Изониазид, ПАСК Нитразепам Кофеин, ПАБК

Наиболее важным свойством NAT2 является генетический полиморфизм.

Глюкуронирование. Глюкуронирование является наиболее важной реакцией II фазы метаболизма ЛС. Глюкуронирование представляет собой присоединение (конъюгацию) к субстрату УДФ-глюкуроновой кислоты. Эта реакция катализируется надсемейством ферментов, называемых *УДФ-глюкуронилтрансферазами* и обозначаемых как UGT. Надсемейство УДФ-глюкуронилтрансфераз включает 2 семейства и более 20 изоферментов, локализованных в эндоплазматической системе клеток. Они катализируют глюкуронирование большого числа ксенобиотиков, включая ЛС и их метаболиты, пестициды и канцерогены. К соединениям, подвергающимся глюкуронированию, относятся простые и сложные эфиры, соединения, содержащие карбоксильные, карбомильные, тиольные, карбонильные и нитрогруппы.

Глюкуронирование приводит к увеличению полярности химических соединений, что облегчает их растворимость в воде и элиминацию. В организме новорожденных активность УДФ-глюкуронилтрансфераз низкая, однако к 1-3 мес жизни активность этих ферментов сравнима с таковой у взрослых.

Главным органом, в котором идет глюкуронирование, является печень.

Физиологической функцией УДФ-глюкуронилтрансфераз является глюкуронирование эндогенных соединений. Наиболее хорошо изученным эндогенным субстратом УДФ-глюкуронилтрансферазы является продукт катаболизма гема-билирубин. Глюкуронирование билирубина предотвращает накопление токсичного свободного билирубина. При этом билирубин выделяется с желчью в виде моно- и диглюкуронидов. Другой физиологической функцией УДФ-глюкуронилтрансферазы является участие в метаболизме гормонов. Так, тироксин и трийодтиронин подвергаются глюкуронированию в печени и выводятся в виде глюкуронидов с желчью. УДФ-глю-

куронилтрансферазы также участвуют в метаболизме стероидных гормонов, желчных кислот, ретиноидов, однако эти реакции в настоящее время изучены недостаточно.

Глюкуронированию подвергаются ЛС разных классов, многие из них имеют узкую терапевтическую широту (хлорамфеникол, морфин и др.).

Роль кишечника в метаболизме лекарственных препаратов

По данным исследований последних лет, вторым по значимости органом метаболизма ЛС после печени является кишечник. В стенке кишечника осуществляются как реакции I фазы, так и реакции II фазы метаболизма. Метаболизм лекарственных препаратов в стенке кишечника может играть важную роль в эффекте первого прохождения (пресистемного метаболизма). Уже доказана значительная роль метаболизма в стенке кишечника в эффекте первого прохождения таких препаратов, как циклоспорин А, нифедипин, мидозолам, верапамил. Среди ферментов I фазы метаболизма в стенке кишечника в основном находятся изоферменты цитохрома Р-450. Среднее содержание цитохрома Р-450 в стенке кишечника человека составляет 20 пмоль/мг микросомального белка (в печени — 300 пмоль/мг микросомального белка). Установлена четкая закономерность — содержание изоферментов цитохрома Р-450 уменьшается от проксимальных отделов кишечника к дистальным. Кроме того, содержание изоферментов цитохрома Р-450 максимально на вершине ворсинок кишечника и минимально в криптах. Преобладающим изоферментом цитохрома Р-450 в кишечнике является СУР3А4, который составляет 70 % от всех изоферментов цитохрома Р-450 кишечника.

Из ферментов II фазы метаболизма в стенке кишечника наиболее хорошо изучены УДФ-глюкуронилтрансфераза и сульфотрансфераза. Распределение этих ферментов в кишечнике аналогично изоферментам цитохрома Р-450. Сульфатирование некоторых ЛС происходит в основном в стенке кишечника (β_2 -адреномиметики — тербуталин и изопреналин). Информации о метаболизме антимикробных ЛС в стенке кишечника пока нет.

6.2.4. Выведение

Основные пути элиминации ЛС — экскреция и метаболизм.

Лекарственные препараты выводятся из организма преимущественно почками. Другие органы, ткани и жидкости организма играют в этом процессе меньшую роль: легкие,

грудное молоко (ко-тримоксазол, пенициллины, метранидазол, тетрациклины), пот, слезы и выделения половых органов (пациент поднимает тревогу, если не был заранее предупрежден, что рифампицин окрашивает мочу, слезную жидкость — «оранжевые слезы» — и другие жидкости организма в оранжево-красноватый цвет). Некоторые антибиотики выводятся в высоком проценте с желчью — рифампицин, тетрациклины, эритромицин, фторхинолоны и др., часть из них затем рециркулирует (после повторного всасывания выводятся с желчью, поддерживая высокую концентрацию ЛС в кишечнике). Эта фармакокинетическая характеристика антимикробного ЛС позволяет выбирать антибиотик для лечения холецистита и халангита, кишечных инфекций. Некоторые ЛС после выведения с желчью рециркулируют и окончательно в высоком проценте выводятся почками (тетрациклины), другие инактивируются в кишечнике (хлорамфеникол — при рециркуляции его неактивный метаболит реактивируется посредством гидролиза в кишечнике). Выделение препарата почками происходит главным образом благодаря трем следующим процессам:

- клубочковая фильтрация;
- пассивная реабсорбция в канальцах;
- активная секреция в канальцах.

Все препараты фильтруются в почечных клубочках. Степень фильтрации прямо пропорциональна скорости клубочковой фильтрации (СКФ = 120 мл/мин) и фракции несвязанного препарата в плазме (f_u). Таким образом, скорость клиренса фильтрации = $f_u \times \text{СКФ}$. Если общий почечный клиренс препарата соответствует $f_u \times \text{СКФ}$, тогда получается, что в основном он осуществляется посредством фильтрации. Примером препаратов, клиренс которых соответствует скорости клубочковой фильтрации, являются (после поправки на связывание с белками) гентамицин, дигоксин, метотрексат. Поскольку креатинин очищается в основном фильтрацией, измерение скорости почечного клиренса важно для оценки скорости клиренса этих ЛС (проба Реберга). На клиренс также могут влиять два других механизма — секреция и реабсорбция, но в этом случае их действия уравнивают друг друга. При беременности скорость клубочковой фильтрации увеличивается на 70 % и препараты, которые выделяются преимущественно почками, будут элиминироваться быстрее (клиренс ампициллина увеличивается во время беременности). Если значение почечного клиренса меньше, чем $f_u \times \text{СКФ}$, это означает, что клиренс после фильтрации ограничивается пассивной реабсорбцией в почечных канальцах. Почечный клиренс препарата с очень низкой скоростью почечного клиренса (т. е. достигающем скорости тока мочи, или около 1-2 мл/мин) будет значительно влиять на изменения скорости тока

мочи (поскольку при увеличении скорости тока мочи в 2 раза скорость ее клиренса также будет повышаться на 1-2 мл/мин, т. е. в 2 раза). Однако для слабых кислот и слабых щелочей основной фактор, влияющий на пассивную реабсорбцию, — рН почечной канальцевой жидкости, поскольку степень их ионизации (и, следовательно, пассивной реабсорбции) зависит от рН (при рассмотрении в отношении к pK_a препарата). Например, слабые кислоты с pK_a ниже 7.5, такие как ацетилсалициловая кислота, лучше ионизированы и, следовательно, хуже реабсорбированы в щелочной моче. Обратное будет верно для слабых оснований с pK_a выше 7.5, реабсорбция которых будет уменьшена, а клиренс, следовательно, увеличен при подкислении мочи. При почечной недостаточности пассивная реабсорбция меняется косвенно, в результате изменения скорости тока мочи и рН. Если значение почечного клиренса меньше, чем $f_u \times \text{СКФ}$, это означает, что клиренс после фильтрации ограничивается пассивной реабсорбцией в почечных канальцах $f_u \times \text{СКФ}$.

Если значение почечного клиренса больше, чем $f_u \times \text{СКФ}$, это означает, что в проксимальных канальцах препарат не только фильтруется, но и подвергается очистке благодаря активной канальцевой секреции. Примером такого препарата служит пенициллин. Некоторые препараты препятствуют активной канальцевой секреции, что является основой взаимодействия некоторых из них — пробеницид препятствует активной секреции пенициллина, пролонгируя его действие, фуросемид блокирует секрецию аминокликозидов, что может привести к появлению органотоксических эффектов — ототоксическому и нефротоксическому вплоть до развития нефронекроза при длительном применении указанной комбинации, фуросемид подавляет также клиренс ампициллина и цефалоспоринов.

Высокий процент выведения антибиотика почками в неизменном виде или в форме активных метаболитов позволяют выбирать их для лечения инфекции мочевых путей (большая часть современных антибиотиков). При низком проценте выведения почками и высоком проценте выведения с желчью антибиотик не может быть применен для лечения инфекции этой локализации (большинство препаратов группы эритромицина).

При выборе препарата для лечения инфекций мочеполовых органов следует учитывать кислотность мочи.

В зависимости от влияния кислотности мочи на активность различают следующие антибиотики.

1. Противомикробные препараты, эффективные при кислой реакции мочи (рН 5.0-6.5): пенициллины, тетрациклины, новобиоцин, 8-оксихинолины, хинолины, рифампицин, фурадонин, фуразолин.

2. Противомикробные препараты, эффективные при щелочной реакции мочи (рН 7.5-8.5): макролиды, линкомицин, аминогликозиды.

3. Противомикробные препараты, эффективность которых не зависит от рН мочи: хлорамфеникол, полимиксины, цефалоспорины, ристомицин, ванкомицин, фурацилин, фуразолидон, циклосерин.

Для подкисления мочи используют аскорбиновую кислоту, кальция хлорид, для подщелачивания — содовое питье, щелочную минеральную воду.

Применение antimicrobных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью

Большинство АМП либо частично, либо полностью выводятся из организма через почки. Поэтому у пациентов с нарушениями функции почек режимы их дозирования требуют коррекции. В противном случае вследствие замедления экскреции препаратов и увеличения периода их полувыведения возможна потенциально опасная кумуляция АМП в организме с повышением риска токсических эффектов.

В последние годы значительно расширилась информация о необходимости изменения режима дозирования антибиотиков при почечной недостаточности (снижение дозы препарата или удлинение интервала между введением ЛС) в зависимости от уровня снижения клиренса креатинина или уровня креатина в сыворотке крови, при проведении гемодиализа, при пересадке почки.

Следует учитывать, что даже при нормальном клиренсе креатинина и концентрации мочевины в крови у пожилых людей почечный резерв снижен и после 70 лет необходимо уменьшать дозы препаратов.

Скорость почечной элиминации препаратов снижается при дегидратации, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипотензии, задержке мочи.

Выделяют антибиотики, режим введения которых корректируется при:

- *заболеваниях желчевыводящих путей и печеночной недостаточности:* хлорамфеникол, эритромицин, доксициклин, фузидиевая кислота, диклоксациллин, рифамицины;
- *заболеваниях почек и снижении клиренса креатинина:*
 - при снижении клиренса креатинина ниже 80 мл/мин: аминогликозиды, карбенициллин, полимиксин В, тетрациклины (кроме доксициклина);
 - при снижении клиренса креатинина ниже 30 мл/мин: бензилпенициллин, ампициллин, метициллин, оксациллин, цефалоспорины.

Замедленное выведение АМП и их метаболитов при почечной недостаточности повышает риск их токсического действия как на отдельные системы, так и на организм в целом. Чаще всего страдают ЦНС, кроветворная и сердечно-сосудистая системы. Выведение АМП и их метаболитов с мочой зависит от состояния клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции. При почечной недостаточности период полувыведения многих АМП может удлиниться в несколько раз. Поэтому перед назначением препаратов, которые активно выводятся с мочой (аминогликозиды, β -лактамы и др.), необходимо определить клиренс креатинина и при его снижении либо уменьшить суточные дозы антибиотиков, либо увеличить интервалы между отдельными введениями. Это особенно актуально при тяжелой почечной недостаточности с дегидратацией, когда даже первая доза должна быть снижена. В ряде случаев, если имеются выраженные отеки, может потребоваться обычная (или даже несколько завышенная) первоначальная доза, которая позволит преодолеть избыточное распределение препарата в жидкостях организма и достичь нужной концентрации (бактерицидной или бактериостатической) в крови и тканях.

Сведения об особенностях режима дозирования некоторых антибиотиков при почечной и печеночной недостаточности представлены в Приложении 1-2 — «Дозирование антиинфекционных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью» и в разделе «Характеристика отдельных групп антибактериальных ЛС».

При нарушении функции печени — основного метаболизирующего органа — инаktivация некоторых антибиотиков (макролиды, линкозамиды, тетрациклины и др.) может существенно замедляться, что сопровождается увеличением концентрации препаратов в сыворотке крови и повышением риска их токсического воздействия. Кроме того, в условиях печеночной недостаточности риску нежелательного влияния таких АМП подвергается и сама печень, что приводит к дальнейшему нарушению функций гепатоцитов и создает угрозу развития печеночной комы. Поэтому при клинических и лабораторных признаках печеночной недостаточности (повышение уровня билирубина, активности трансаминаз, изменения холестерина, белкового обмена) для АМП, метаболизирующихся в печени, следует предусмотреть уменьшение дозы. Однако единых рекомендаций по коррекции режима дозирования и четких критериев, определяющих степень снижения доз в зависимости от выраженности проявлений печеночной недостаточности, не существует. В каждом конкретном случае следует сопоставлять риск и пользу от предполагаемого назначения АМП.

В норме клиренс креатинина составляет 80-120 мл/мин.

Коррекция режимов дозирования АМП, выделяющихся преимущественно почками, осуществляется с учетом снижения клиренса креатинина, отражающего интенсивность клубочковой фильтрации и являющегося наиболее объективным показателем состояния функции почек. Величины клиренса креатинина (КК) у взрослых рассчитываются по формулам Кокрофта—Голта исходя из массы тела и возраста пациента, а также креатинина сыворотки крови — параметра, определяемого любой биохимической лабораторией.

Клиренс креатинина у мужчин может быть рассчитан по формуле:

$$\begin{aligned} & \text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \\ & = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{идеальная масса тела (кг)}}{0,8 \times \text{креатинин сыворотки крови (мкмоль/л)}}. \end{aligned}$$

Для женщин:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,8} \times 0,85.$$

Клиренс креатинина для женщин = 0,85 × клиренс креатинина для мужчин.

Таблица 6.5. Ориентировочное определение клиренса креатинина

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Клиренс креатинина, мл/мин
< 177	> 40
177-354	20-40
354-707	10-20

Таблица 6.6. Соотношение между величинами концентрации креатинина в плазме крови и значением клиренса креатинина

Уровень креатинина сыворотки (мг/100 мл)	Примерное значение клиренса креатинина (мл/мин/1/73 м ²)
< 1.0	> 100
1.1-1.3	70-100
1.4-1.6	55-70
1.7-1.9	45-55
2.0-2.2	40-45
2.3-2.5	35-40
2.6-3.0	30-35
3.1-3.5	25-30
3.6-4.0	20-25
4.1-5.1	15-20
5.2-6.6	10-15
6.7-8.1	< 10

Таблица 6.7. Антимикробные препараты, назначаемые при почечной недостаточности в обычных дозах

Пенициллины	Бензатин бензилпенициллин, бензилпенициллин прокаин, оксациллин, феноксиметилпенициллин
Цефалоспорины	Цефаклор, цефоперазон, цефтриаксон
Фторхинолоны	Пефлоксацин
Тетрациклины	Доксициклин
Макролиды	Все, кроме кларитромицина
Линкозамиды	
Нитроимидазолы	
Нитрофураны	Фуразолидон
Противогрибковые	Гризеофульвин, итраконазол, кетоконазол, леворин, нистатин
Прочие АМП	Линезолид, фузидиевая кислота, хлорамфеникол

Эти формулы применимы для пациентов с любой массой тела, но при ожирении вместо фактической следует проставить значение должествующей массы тела.

В повседневной клинической практике может быть использован метод ориентировочной оценки клиренса креатинина, исходя из креатинина сыворотки.

Для пересчета уровня креатинина крови на уровень клиренса креатинина может быть использованы сведения, представленные в табл. 6.5 и 6.6.

Исключением являются АМП, для которых характерен преимущественно внепочечный путь экскреции — через билиарную систему и далее через ЖКТ. Они не накапливаются у пациентов с почечной недостаточностью и поэтому могут назначаться в обычных дозах (табл. 6.7).

Некоторые АМП, экскретирующиеся почками в активном состоянии, характеризуются особенно выраженной кумуляцией при нарушении функции почек — нитрофурантоин, нитроксолин, тетрациклин. Поэтому у пациентов с почечной недостаточностью они противопоказаны. Сульфаниламиды и котримоксазол противопоказаны при тяжелой степени почечной недостаточности ($КК < 10$ мл/мин).

Список литературы

1. *Европейское руководство по клинической оценке противомикробных лекарственных средств* / Под ред. Т. R. Vream Jr., D. N. Gilbert, С. M. Kunin; Пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалина и Л. С. Страчунского. — Смоленск: Амипресс, 1996. — 320 с.
2. *Бегг Э. Клиническая фармакология.* — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. — С. 20—22.
3. *Белобородова Н. В. Алгоритмы антибактериальной терапии тяжелых инфекций.* — Basel, Switzerland: Фирма F. Hoffmann-La Roche Ltd., 2000.

4. *Белобородова Н. В., Богданов М. Б., Черенькая Т. В.* Алгоритмы антибиотикотерапии: Руководство для врачей. — М., 1999. — 143 с.
5. *Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н.* Алгоритмы антибиотикотерапии: Руководство для врачей. — М., 2000.
6. *Bertram G. Katzung.* Базисная и клиническая фармакология. — С-Петербург, Том 1, 2. М. Бином,— Бином.— 1998.
7. *Большая Российская Энциклопедия лекарственных средств.* — Т. I и II. — М.: Ремедиум, 2001.
8. *Кукес В. Г.* Клиническая фармакология. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2004.
9. *Кукес В. Г., Стародубцев А. К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.
11. *Кукес В. Г., Фесенко В. П., Стародубцев А. К. и др.* Метаболизм лекарственных препаратов. — М.: ПАЛЛЕЯ-М, 2001. — 133 с.
12. *Навашин С. М., Фомина И. П.* Рациональная антибиотикотерапия.— М.: Медицина, 1982.— 382 с.
13. *Немытин Ю. В.* Антимикробные и противогрибковые ЛС. — М.: Ремедиум. 2002. — 324 с.
14. *Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии» / D. G. Grahame-Smith, J. K. Aroson.* — М.: Медицина, 2000.
15. *Сидоренко С. В., Яковлев С. В.* Бета-лактамы антибиотики // Русский медицинский журнал. — Т. 5, № 21. — 1997. — С. 1367—1382.
16. *Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н.* Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. — М., 2002. — 381 с.
17. *Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н.* Антибактериальная терапия: Практическое руководство. — М., 2000. — 190 с.
18. *Яковлев С. В.* Разработка программ рациональной антибактериальной терапии внебольничных и госпитальных инфекций: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М., 1999. — 72 с.
19. *Яковлев С. В.* Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций — М.: Ньюдиамед, 1996.— 120 с.
20. *Anthony Y. H. Lu.* Drug-Metabolism Research Challenges // New Millennium. — 1998. — Vol. 12. — P. 17—22.
21. *Bergogne-Derezin E.* Pharmacokinetics of Antibiotics in the Respiratory Tract: Clinical Significance // Clinical Pulmonary Medicine. — 1998. — Vol. 5, N 4. — P. 211—220.
22. *British National Formulary, 29—32* — British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1995—1997.
23. *Comprehensive pharmacy review / Ed. L. Shargel—Harwal Publ.* — Philadelphia—Baltimor—Hong Kong—London, 1994.— p. 897 (54).
24. *Drugs for the Elderly.* — 2nd ed. / Ed. L. Offerhaus. — WHO Regional Publications, European Series, № 71, 1997.
25. *Guengerich F. P.* Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism // Annu Rev Pharmacol Toxicol. — 1999. — Vol. 39. — P. 1—17.
26. *Michalets E. L.* Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions // Pharmacotherapy. — 1998. — Vol. 18. — P. 84—112.
27. *Metabolic drug interactions / Eds Rene H. Levy et al.*— Philadelphia, 2000.
28. *Page C., Curtis M., Sutter M. et al.* Pharmacology. — Edinburgh: Mosby, 2002.

29. *Pharmacogenomics* // Ed by M. A. Rothstein. — Edinburgh, 2003.
30. *Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Moore P. K.* Pharmacology. — Edinburgh, 2003.
31. *Woolf T. F.* Handbook of drug metabolism. — Philadelphia, 1999. — P. 153—169.

6.3. Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики

Проблема связи терапевтического эффекта и концентрации лекарства в сыворотке крови — важная проблема современной медицины, позволяющая обосновать наиболее эффективный режим дозирования и применения лекарственного препарата. Успехи клинической фармакологии и клинической медицины последних десятилетий позволили вплотную подойти к количественному анализу закономерностей, связывающих терапевтические или токсические эффекты с концентрацией препарата в крови и тканях.

Связь между концентрациями лекарства в крови и выраженностью фармакодинамического эффекта довольно точно установлена для многих препаратов (антиаритмические средства, сердечные гликозиды, психотропные средства и др.), что лежит в основе фармакокинетического контроля при фармакотерапии различных заболеваний.

Большинство фармакокинетических (ФК) исследований исследований имеют своей задачей построение фармакокинетической кривой — или графика функции:

$$C = f(t),$$

где C — концентрация лекарственного средства, t — время.

Фармакодинамика (ФД) отвечает на вопрос о том, «что лекарственное средство делает с организмом больного», и таким образом в основе ФД исследований лежит другая функция:

$$E = f(t),$$

где E — эффект лекарственного средства, t — время.

Используя данные ФК и ФД, для большинства лекарственных средств можно определить взаимосвязь между концентрацией препарата в крови и его эффектом:

$$E = f(C).$$

Сопоставление параметров ФК и ФД позволяет определить терапевтический диапазон лекарственного средства. Сведения о терапевтическом диапазоне нашли широкое применение в

практической медицине. На основании сведений о терапевтической концентрации лекарственного средства можно:

- идентифицировать причины неэффективности лекарственного средства;
- прогнозировать эффективность препаратов, у которых отсутствует немедленное терапевтическое действие (антиконвульсанты, противоопухолевые препараты и т. д.);
- скорректировать режим дозирования препарата оптимальным образом;
- снизить риск нежелательных лекарственных реакций.

Соотношение ФД/ФК параметров широко используется в практической медицине и лежит в основе лекарственного мониторинга («drug monitoring»).

Труднее установить количественную зависимость между концентрацией лекарственных средств в крови/тканях и выраженностью терапевтического эффекта в клинической химиотерапии.

У АБП выраженность клинического и микробиологического эффекта может изменяться в существенных пределах при одинаковой концентрации препарата в крови. Причин подобных вариаций эффекта несколько:

- различная чувствительность возбудителя инфекции к действию АБП;
- различная способность популяции микроорганизмов к мутациям, вызывающим антибиотикорезистентность;
- различная степень проникновения антибиотика в зону инфекционного процесса;
- фармакокинетические взаимодействия АБП с другими лекарственными средствами.

Микроорганизмы (бактерии) представляют собой достаточно динамичную систему, и чувствительность возбудителя инфекции к действию АБП не является постоянной величиной: резистентность микроорганизмов значительно меняется с течением времени, и уровень резистентности может существенно различаться в разных регионах и даже в разных стационарах, поэтому проблема соотношения эффективности АБП и его концентрации в крови не может иметь простого (линейного) решения.

С другой стороны, наиболее важным показателем, от которого зависит эффективность АБП, является степень резистентности микроорганизма к его действию. Количественно определить резистентность возбудителя можно, используя величину минимальной ингибирующей концентрации (МИК), и, обладая информацией о МИК, можно, в первом приближении, предсказать эффективность АБП. При этом приходится моделировать отношения между концентрацией АБП и МИК возбудителя:

$$E = f(C) \text{ (МИК).}$$

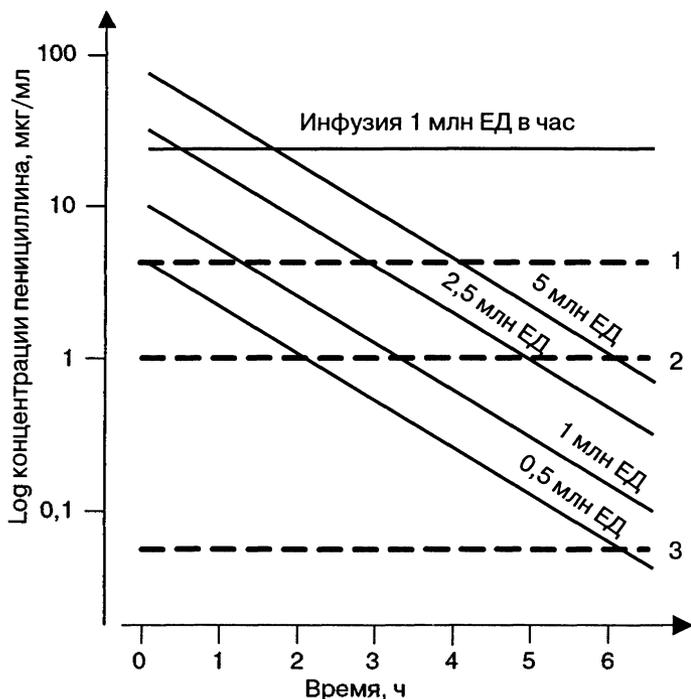


Рис. 6.1. ФК пенициллина: концентрация препарата в крови в зависимости от времени. Для сравнения приводится средняя величина МИК для разных по чувствительности к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* [2].

Простейшую ФК/ФД модель эффективности АБП можно рассмотреть на следующем примере. На рис. 6.1 представлены концентрации пенициллина после однократного введения в разных дозах (5 млн ЕД, 2,5 млн ЕД, 1 млн ЕД, 0,5 млн ЕД) и при внутривенной инфузии с постоянной скоростью 1 млн ЕД/ч. Для сопоставления приводятся пограничные значения МИК для различных по чувствительности штаммов *S. pneumoniae*.

Как видно из рис. 6.1, при назначении пенициллина в дозе 2,5 млн ЕД концентрация препарата непродолжительное время превышает МИК даже для резистентных штаммов пневмококка. Однако особенности ФК/ФД пенициллина таковы, что для получения бактерицидного действия концентрация препарата должна превышать МИК не менее чем 50 % времени [1]. Таким образом, если назначать пенициллин каждые 6 ч, в отношении чувствительных пневмококков будут эффективны любые режимы дозирования, из числа представленных на рис.

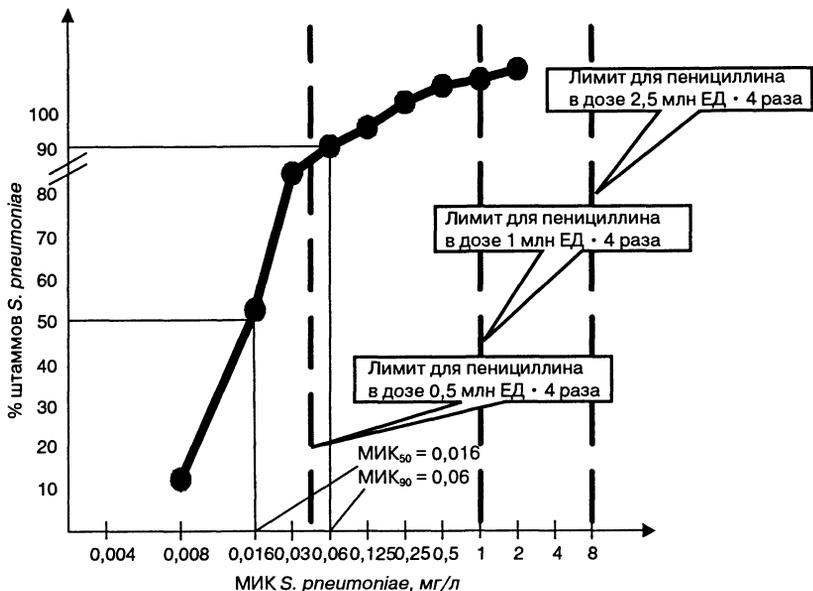


Рис. 6.2. Распространенность устойчивых к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* в РФ по данным исследования ПЕГАС-1 [4] и лимиты использования различных режимов дозирования пенициллина (принятый критерий эффективности пенициллина $T > \text{МИК} = 50\text{--}60\%$ от интервала дозирования).

6.1; в отношении штаммов с промежуточной резистентностью — только дозы > 2.5 млн ЕД.

Какое практическое значение могут иметь представленные данные о ФК/ФД пенициллина? На рис. 6.2 представлены данные первого отечественного исследования резистентности *S. pneumoniae* к различными АБП — ПЕГАС-1 [3]. На графике показана частота выявления у больных штаммов пневмококка с различной устойчивостью по отношению к пенициллину. Используя сведения о частоте выделения пневмококков с различным значением МИК и информацию о ФК пенициллина можно сделать заключение, что пенициллин в дозе 0.5 млн ЕД, назначаемый каждые 6 ч, будет эффективен менее чем у 90 % больных. При назначении препарата по 1 млн ЕД, каждые 6 ч, можно рассчитывать на то, что лечение будет эффективно у 96–97 % больных, а использование препарата в дозе 2.5 млн ЕД каждые 6 ч теоретически будет эффективным у всех отечественных пациентов с пневмококковой инфекцией. В странах, где резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину достигает 80–90 % результаты моделирования эффективности пенициллина будут существенно отличаться.



Рис. 6.3. Эффективность оценки ФК/ФД параметров у больных с тяжелой инфекцией в условиях ОИТ (Италия) [5].

Светлые столбики — исследование ФК/ФД не проводилось. Заштрихованные столбики — исследование ФК/ФД проводилось.

Другим примером использования ФК/ФД данных является оптимизация терапии у конкретного больного: располагая сведениями о величине МПК для возбудителя и концентрации АБП в крови больного, можно:

- предсказать эффективность лечения;
- провести коррекцию дозы для достижения оптимального (соответствующего МПК) уровня концентрации АБП в крови;
- при избыточно высоком уровне концентрации АБП снизить дозу. Это позволит, не изменяя эффективности терапии, уменьшить риск токсических эффектов (актуально, например, для аминогликозидов, ванкомицина, рифампицина и др.).

На рис. 6.3 представлены результаты итальянского исследования, которые демонстрируют положительное влияние изучения ФК/ФД АБП при терапии больных с тяжелыми инфекциями в условиях отделений интенсивной терапии (ОИТ) на результаты и исходы лечения. В группе больных, где лечение проводилось с учетом полученных фармакокинетических параметров (определение концентрации АБП) и МИК, снизилась продолжительность пребывания больного в ОИТ, существенно уменьшились смертность больных и число случаев неэффективного применения АБП.

Вопрос о практическом применении ФК/ФД-методов оценки эффективности АБП остается открытым. Одновременное исследование фармакокинетики АБП и МИК возбудителя представляется достаточно трудоемким и дорогим даже для стран с развитой экономикой. Вместе с тем не вызывает сомнений необходимость подобных исследований в сложных клинических ситуациях:

- у пациентов с тяжелыми, угрожающими жизни инфекциями;
- у больных с нозокомиальной инфекцией;
- при использовании потенциально токсичных АБП.

6.3.1. Наиболее важные ФК/ФД параметры

Построение ФК/ФД-моделей эффективности АБП опирается на изучение небольшого числа параметров. Параметров, с помощью которых принято описывать свойства микроорганизма, всего два: МИК и концентрация, предотвращающая мутации.

Концентрация, предотвращающая мутации, — самая низкая концентрация АБП, которая способна предотвратить отбор любых мутирующих микроорганизмов в очень большом иноклиуме. Обычно концентрация, предотвращающая мутации, в 4-10 раз превышает уровень МИК для этого же микроорганизма [6].

Для характеристики ФК АБП также используется ограниченное число параметров (рис. 6.4):

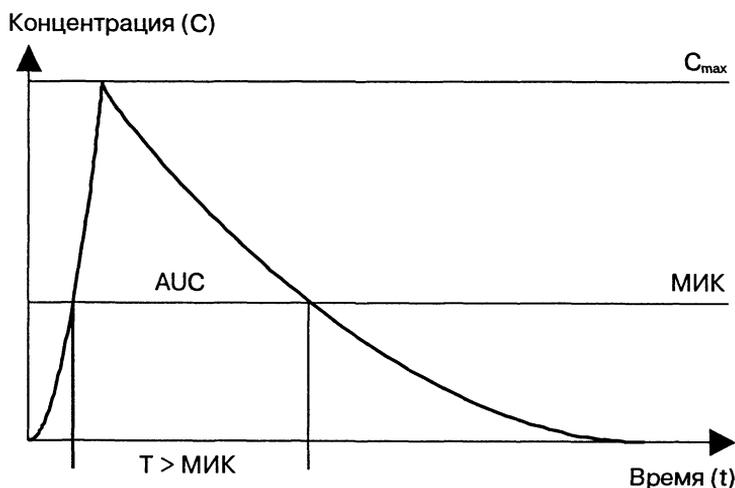


Рис. 6.4. Основные параметры ФК для АБП.

- максимальная концентрация препарата в крови (C_{\max});
- площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» (AUC);
- время, в течение которого концентрация АБП превышает величину МИК для определенного возбудителя ($T > > \text{МИК}$).

Наиболее важными параметрами оценки фармакодинамического эффекта АБП являются:

- выраженность бактерицидного/бактериостатического эффекта АБП *in vitro* или *in vivo*;
- частота эрадикации возбудителя;
- степень клинической эффективности (частота выздоровления пациента, положительная динамика симптомов болезни и др.).

Фармакодинамический профиль АБП

По особенностям бактерицидного действия все АБП можно разделить на две большие группы. Степень бактерицидного действия препаратов первой группы (фторхинолоны, аминогликозиды) зависит от их концентрации в крови. Таким образом, большая концентрация препарата приводит к более быстрой гибели возбудителя. Действие препаратов второй группы (β -лактамы средства) зависит не столько от максимальной концентрации, сколько от времени, в течение которого концентрация препарата в крови превышает уровень МИК возбудителя.

Другой ФД особенностью ряда антибактериальных препаратов является постантибиотический эффект, или постантибиотическое действие (ПАЭ).

Взаимосвязь между ФК параметрами и клинической эффективностью

В общем виде взаимосвязь между ФК параметрами и клинической эффективностью ряда АБП представлена в табл. 6.8.

АБП с выраженным ПАЭ, действие которых зависит от концентрации

Для АБП с выраженным ПАЭ, бактерицидное действие которых зависит от концентрации, лучшими предикторами эффективности являются:

- отношение AUC/МИК или
- отношение C_{\max} /МИК.

Например, в исследованиях аминогликозидов величина C_{\max} /МИК у больных, не отвечавших на лечение, по сравнению с пациентами, у которых терапия оказалась эффектив-

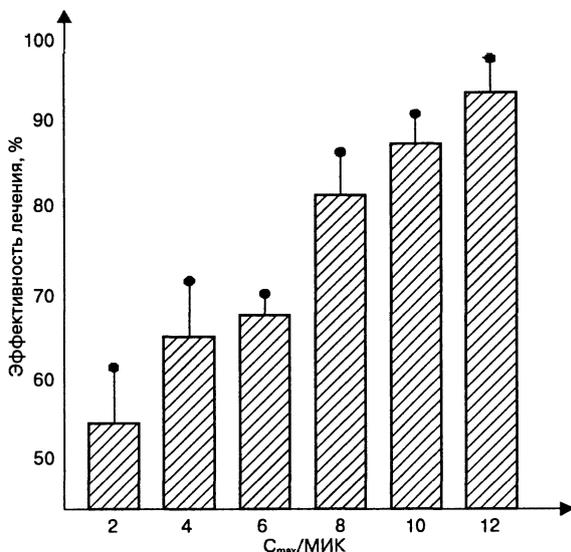


Рис. 6.5. Взаимосвязь между эффективностью терапии и отношением $C_{\max}/\text{МИК}$ у 236 больных, принимавших различные аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин) [11].

ной, отличалась с очень высокой степенью статистической достоверности ($p = 0.00001$) (рис. 6.5) [10].

Параметры ФК/ФД, которые у этих АБП коррелируют с высокой эффективностью терапии:

- для иммуносупрессированных больных величина $AUC_{24h}/\text{МИК} > 125$;

Таблица 6.8. Параметры, определяющие эффективность АБП [8, 9]

Параметр, определяющий эффективность АБП	$T > \text{МИК}$	$AUC/\text{МИК}$	$C_{\max}/\text{МИК}$
Примеры АБП	Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, макролиды	Азалиды (азитромицин), фторхинолоны, аминогликозиды, кетолиды, ванкомицин	Фторхинолоны, аминогликозиды
Действие препарата на микроорганизм	Зависит от времени действия АБП	Зависит от концентрации АБП	
Цель терапии	Оптимизация продолжительности действия	Достижение максимальной концентрации	

Таблица 6.9. Отношение АUC/МИК для некоторых фторхинолонов при терапии пневмококковой инфекции [14]

АБП	Доза, мг	AUC _{24h} мг · ч/л	<i>S. pneumoniae</i> МИК ₉₀ , мкг/мл	AUC _{24h} / МИК	Критическое значение МИК, мкг/мл
Эноксацин	400 · 2 раза в день	32	8	4	1
Ломефлоксацин	400 · 1 раз в день	30	8	4	1
Ципрофлоксацин	750 · 2 раза в день	34	2	17	1
Офлоксацин	400 · 2 раза в день	70	2	35	2
Левифлоксацин	500 · 1 раз в день	50	1	50	2
Спарфлоксацин	400 · 1 раз в день	20	0.25	80	0.5
Грепафлоксацин	600 · 1 раз в день	23	0.25	92	0.5
Тровафлоксацин	200 · 1 раз в день	27	0.25	108	1
	300 · 1 раз в день	40	0.25	160	1

— для больных с сохраненным иммунитетом величина $AUC_{24h}/МИК > 25$;

— отношение $C_{max}/МИК > 10$.

Эти параметры имеют большое практическое значение. Основываясь на этих данных, можно вычислить критическое значение МИК возбудителя, при котором АБП сохраняет свою эффективность. В данном случае критическое значение МИК будет определяться по формуле: $AUC/25$ или $AUC/125$ (для иммуносупрессированных больных).

Например, у ципрофлоксацина $AUC_{24h} = 34$ мг · ч/л, а МИК *S. pneumoniae* по отношению к ципрофлоксацину составляет 2 мкг/мл (табл. 6.9). Таким образом, $AUC_{24h}/МИК = 34/2 = 17$. Отношение $AUC_{24h}/МИК$ существенно меньше 25, следовательно, препарат, вероятнее всего, окажется неэффективным. Критическая точка МИК, при которой ципрофлоксацин сохраняет свою эффективность, в нашем примере составляет $34/25 = 1.4$ мкг/мл.

Другой пример — левифлоксацин, АБП из группы респираторных фторхинолонов. $AUC_{24h} = 50$ мг · ч/л, МИК *S. pneumoniae* = 1 мкг/мл (см. табл. 6.9). Соотношение $AUC_{24h}/МИК = 50/1 = 50$, что существенно превышает критерий эффективности. Нетрудно подсчитать, что препарат будет сохранять эффективность по отношению к штаммам *S. pneumoniae* с $МИК < 50/25 = 2$ мкг/мл (в Российской Федерации были выявлены пневмококки с МИК к левифлоксацину от 0.25 до 2 мкг/мл [2]).

Опираясь на показатели ФК/ФД, можно предсказать, что прием левифлоксацина по 500 мг · 2 раза в сутки ($AUC_{24h} = 94$

мг · ч/л) позволит существенно повысить эффективность лечения. При таком режиме дозирования критическое значение МИК будет составлять не 2 мкг/мл (как в прошлом примере), а 3.76 мкг/мл. Кроме того, переход на более высокую дозу левофлоксацина позволяет снизить общую продолжительность лечения [13].

У азитромицина, эффективность которого, в отличие от других макролидных АБП, определяется величиной $AUC_{24h}/МИК$, величина АУС при однократном приеме в дозе 500 мг составляет 3 мг · ч/л критическое значение МИК *S. pneumoniae* составляет 3/25 = 0.12 мкг/мл, что обеспечивает эффективность терапии инфекций, вызванных чувствительными штаммами пневмококка ($МИК_{90} = 0.12$ мкг/мл; $AUC_{24h}/МИК = 25$), однако недостаточно для терапии инфекций, вызванных резистентными к макролидам штаммами

S. pneumoniae ($МИК_{90} > 8$ мкг/мл; $AUC_{24h}/МИК = 0.4$) или *H. influenzae* ($МИК_{90}$ 1-2 мкг/мл; $AUC_{24h}/МИК < 3$).

АБП с минимально выраженным ПАЭ, действие которых зависит от времени

К АБП, у которых ПАЭ выражен минимально, относятся β-лактамы АБП, макролиды (кроме азитромицина), клиндамицин и ко-тримоксазол. Эффективность этих АБП определяется временем, в течение которого концентрация препарата в крови превышает значение МИК для возбудителя инфекции.

Эта особенность определяется механизмом действия АБП, которые преимущественно нарушают синтез клеточной стенки и не проникают в цитоплазму микроорганизма. Синтез клеточной стенки происходит после деления бактериальной клетки и занимает относительно небольшой промежуток времени, таким образом, большую часть своего жизненного цикла возбудитель остается неуязвимым для АБП. Поэтому для эффективной терапии принципиальное значение имеет длительное поддержание концентрации препарата в крови на уровне, превышающем величину МИК.

Обычно предиктором эффективности лечения служит величина $T > МИК$, составляющая не менее 40-50 % от интервала между очередными назначениями АБП. У больных средним отитом и синуситом, вызванными *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, необходимое значение $T > МИК$ существенно больше — до 80 % (табл. 6.10).

Значимость критерия $T > МИК$ для оценки эффективности лечения была доказана в целом ряде исследований (рис. 6.6).

Ситуация существенно упрощается тем, что для определения времени, в течение которого концентрация препарата превышает МИК, нет необходимости в проведении серии ФК изме-

Таблица 6.10. ФК/ФД критерии эффективности и безопасности АБП различных групп

Группа АБП	ФК/ФД критерии эффективности	ФК/ФД критерии безопасности
Аминогликозиды [15 — 17]	$C_{\max}/\text{МИК} > 10$ $AUC_{24h}/\text{МИК} > 25$	Назначение препарата 1 раз в день способствует уменьшению риска НР
Фторхинолоны	Для иммуносупрессированных больных величина $AUC_{24h}/\text{МИК} > 125$. Для больных с сохраненным иммунитетом величина $AUC_{24h}/\text{МИК} > 25$. Отношение $C_{\max}/\text{МИК} > 10$. При лечении нозокомиальной пневмонии ципрофлоксацином $AUC/\text{МИК} > >125$ обеспечивает клиническую и микробиологическую эффективность $> >80\%$ [18]. При лечении внебольничной пневмонии левофлоксацином или гатифлоксацином [19] $AUC/\text{МИК} > 25-34$ обеспечивает эрадикацию большинства штаммов <i>S. pneumoniae</i> [20].	—
β -Лактамные АБП [21 —25]	Следует обеспечить максимальное значение $T > \text{МИК}$. Для этого следует применять высокие дозы АБП через небольшие промежутки времени. Желательный уровень $T > \text{МИК}$ составляет: — для цефалоспоринов — 60-70 %, — для пенициллина — 50 %; — для карбапенемов — 40 % от интервала дозирования	—
Азитромицин	$AUC_{24h}/\text{МИК} > 25$	—

рений. Показатели ФК обычно не измеряются, а вычисляются исходя из среднестатистических по следующей формуле:

$$T > \text{МИК} = \frac{\ln D / (Vd / fu) - \ln \text{МИК}}{(0,693 / T_{1/2})}$$

где D — доза; Vd — объем распределения препарата; fu — доля несвязанного с белками плазмы АБП; МИК — минимальная ингибирующая концентрация; $T_{1/2}$ — период полувыведения АБП.

Основываясь на данных ФК/ФД, как и в предыдущем примере, можно рассчитать критическую величину МИК, при которой антибиотик сохраняет свою эффективность ($T > \text{МИК}/40 - T > \text{МИК}/60$). Данные подобных расчетов ($T > \text{МИК}$) для ряда часто применяемых β -лактамных АМП приведены в табл. 6.11 — 6.14.

Появление ФК/ФД критериев эффективности АБП позволило достоверно моделировать эффективность различных препаратов, не прибегая к дорогостоящим клиническим исследованиям. Ниже представлены результаты подобных исследований. Например, на рис. 6.7 представлена величина $T > \text{МИК}$ при лечении пневмококковой инфекции с использованием различных режимов дозирования амоксициллина. Эта информация позволяет сделать вывод о том, что для эффективного лечения АБП должен применяться в дозах не менее 2 г (при приеме 2 раза в день) или в меньших дозах, но значительно чаще: 500 мг на 4 приема или 1000 мг на 3 приема [30]. Данные моделирования ФК/ФД в целом совпадают с данными рандомизированных клинических исследований амоксицил-

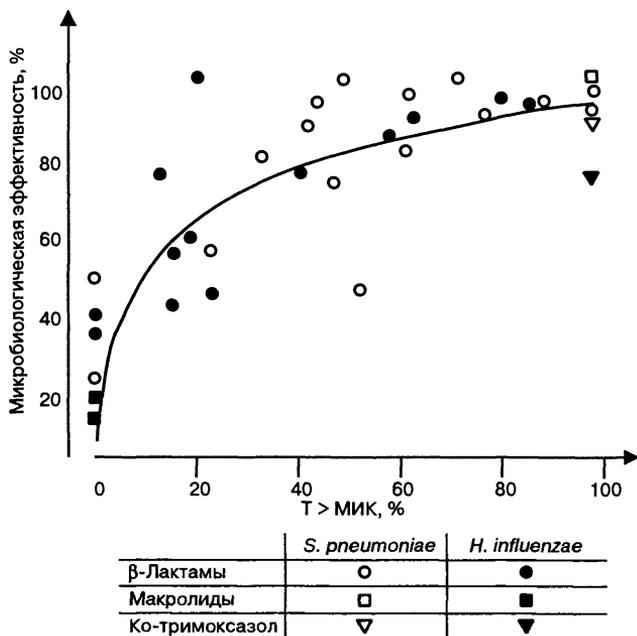


Рис. 6.6. Взаимосвязь между микробиологической эффективностью антибактериальной терапии и величиной $T > \text{МИК}$ для β -лактамных АБП, макролидов и ко-тримоксазола [26].

Таблица 6.11. Критические значения МИК *S. pneumoniae* при использовании пероральных β-лактамов АБП (критерий эффективности терапии T > МИК более 40 % от интервала дозирования)

АБП	Режим дозирования		<i>S. pneumoniae</i> МИК ₉₀ , мкг/мл	Критическое значение МИК, мкг/мл
	взрослые	дети		
Ко-амоксициллин	500 мг · 3 раза в день	13 мг/кг · 3 раза в день	2	2
	875 мг · 2 раза в день	23 мг/кг · 2 раза в день	2	2
Цефаклор	500 мг · 3 раза в день	13 мг/кг · 3 раза в день	>64	0.5
Цефуросим	500 мг · 2 раза в день	15 мг/кг · 2 раза в день	8	1
Цефprozил	500 мг · 2 раза в день	15 мг/кг · 2 раза в день	16	1
Цефиксим	400 мг · 1 раз в день	8 мг/кг · 1 раз в день	32	0.5

Таблица 6.12. Критические значения МИК *S. pneumoniae* при использовании парентеральных β-лактамов АБП (критерий эффективности терапии T > МИК более 40 % от интервала дозирования) [27]

АБП	Режим дозирования	<i>S. pneumoniae</i> МИК ₉₀ , мкг/мл	Критическое значение МИК, мкг/мл
Пенициллин	2 млн ЕД каждые 6 ч	4	4
Ампициллин	1 г каждые 6 ч	4	2
Цефуросим	0.75 г · 3 раза в день	8	4
Цефотаксим	1.0 г · 3 раза в день	2	2
Цефтриаксон	1.0 г · 1 раз в день	2	2
Цефепим	1.0 г · 2 раза в день	4	4
Цефтазидим	1.0 г · 3 раза в день	32	8
Меропенем	0.5 г · 3 раза в день	2	1

Таблица 6.13. Время, превышающее МИК₅₀, для наиболее распространенных возбудителей при использовании различных β-лактамов АБП [28]

АБП	Штаммы <i>S. pneumoniae</i>			<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
	чувствительные к пенициллину	с промежуточной чувствительностью к пенициллину	резистентные к пенициллину		
Амоксициллин	100	59	46	0	0
Ко-амоксициллин	100	59	46	41	70
Цефподоксим	83	21	0	82	37
Цефуросим	75	35	0	33	33
Цефprozил	75	32	0	21	41
Цефиксим	59	0	0	88	48
Цефаклор	60	0	0	0	35

Таблица 6.14. Время, превышающее МИК₉₀, для наиболее распространенных возбудителей при использовании различных β-лактамов АБП

АБП, доза	T _{1/2} , ч	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
		МИК ₉₀	% Т>МИК	МИК ₉₀	% Т>МИК	МИК ₉₀	% Т>МИК
Цефазолин, 1 г	1.5	1	33	16	7.6	>32	
Цефотаксим, 1 г	1.0	4	17	0.12	38.4	>32	—
Цефтриаксон, 1 г	7.0	4	55	0.25	100	>32	—
Цефепим, 1 г	2.0	4	36	0.06	87	16	—
Цефтазидим, 1 г	2.0	16	16	0.25	68	16	19
Цефизоксим, 1 г	1.5	16	13.3	0.25	48	>32	-16
Ампициллин, 2 г	1.0	—	—	3.0	15	—	—
Нафциллин, 2 г	0.5	0.25	12	—	—	—	—
Оксациллин, 2 г	0.4	0.2	10	—	—	—	—
Тикарциллин, 2 г	1.2	—	—	6	20	32	8
Пиперациллин, 2 г	1.0	—	—	8	15	16	11
Имипенем, 0.5 г	1.0	0.03	43	0.1	36	4	14
Меропенем, 1 г	1.0	0.03	32	0.03	40	2	19

лина и ко-амоксициллина, проведенных в последние годы (рис. 6.8).

Другим примером моделирования является анализ вероятности достижения ФК/ФД критериев эффективности лечения путем моделирования по методике Монте-Карло [31]. Этот метод позволяет построить модель, одновременно обобщающую 3 основные переменные: данные ФД (данные полученные *in vitro*, в опытах у животных и в исследованиях у больных), показатели ФК (результаты исследований I-II фазы, популяционная ФК АБП) и локальные (лечебное учреждение, город) или национальные данные о МИК возбудителей. Пример полученных в ходе моделирования по методике Монте-Карло результатов представлен в табл. 6.15. Данные анализа Монте-Карло широко используются для выбо-

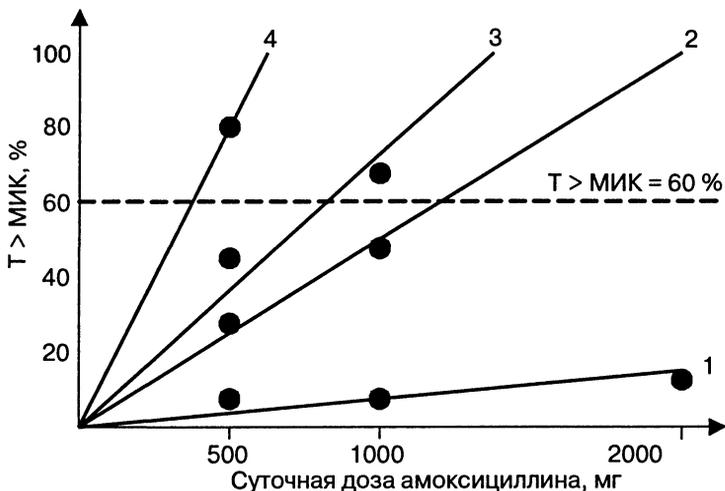


Рис. 6.7. Значение $T > \text{МИК}$ (*S. pneumoniae* МИК = 1 мг/л) при различных режимах дозирования амоксициллина (прием внутрь) [32].

ра оптимальных режимов дозирования АБП и создания рекомендаций по антибактериальной терапии распространенных инфекций.

Использование ФК/ФД-моделей действия АБП позволяет объяснить результаты клинических наблюдений, предсказать эффективность АБП у конкретных больных, выбрать наибо-

Таблица 6.15. Вероятность (%) достижения различных уровней $T > \text{МИК}$ при терапии цефтриаксоном (1 г в сутки) в зависимости от различного уровня МИК *S. pneumoniae* [45]

МИК <i>S. pneumoniae</i> , мкг/мл	Целевой уровень $T > \text{МИК}$			
	30 %	40 %	50 %	60 %
0.25	100	100	100	100
0.5	100	100	100	100
1.0	100	100	99.4	92.9
2.0	99.0	87.1	58.0	25.0
4.0	65.6	8.4	0.8	0.1
Для всех значений МИК	99.1	98.4	97.3	96.0
Для всех пенициллинчувствительных штаммов	100	100	100	100
Для всех штаммов с промежуточной чувствительностью к пенициллину	100	100	99.0	97.8
Для всех пенициллинрезистентных штаммов	97.0	94.8	89.6	83.9

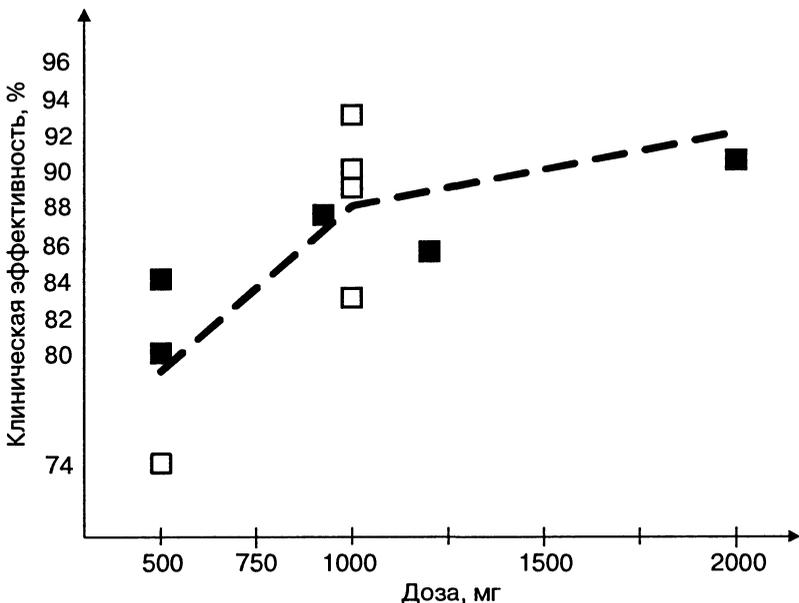


Рис. 6.8. Клиническая эффективность амоксициллина и ко-амоксициллина в зависимости от режима дозирования в 12 крупных клинических исследованиях 1995-2003 гг. у больных с внебольничной пневмонией [33-44].

более эффективные режимы дозирования. Роль ФК/ФД-моделей неопределима в выборе режимов дозирования для исследований II-III фаз новых АБП.

Ограничения в использовании ФК/ФД-моделей эффективности АБП

Существуют определенные ограничения использования ФК/ФД-моделей [46]. Во-первых, эти модели опираются на определение МИК в ходе стандартных микробиологических исследований *in vitro*. Эти исследования построены таким образом, чтобы обеспечить постоянство концентраций возбудителя и исследуемого АБП, что почти никогда не наблюдается *in vivo*. Кроме того, в этих исследованиях искусственно поддерживается постоянство среды, содержащей микроорганизмы, ее химического состава и температуры. Время инкубации АБП также определяется лабораторными стандартами (NCCLS) и поэтому всегда постоянно. Обычно данные о МИК получают при каком-либо одном уровне концентрации

микроорганизмов (т. е. используется стандартное число колониеобразующих единиц).

Кроме того, большинство существующих ФК/ФД-моделей и рекомендаций по антибактериальной терапии не учитывают существенных изменений в уровне абсорбции, в величине V_d и в объеме циркулирующей жидкости, которые обычно наблюдаются у больных с сепсисом, беременных, лиц с задержкой жидкости, гипогидратацией и т. д. Наиболее часто данные по ФК АБП получают в исследованиях I фазы, у здоровых добровольцев. Большинство существующих моделей опираются на фиксированные дозы АБП, безотносительно к массе тела, возрасту и другим индивидуальным показателям больных. ФК/ФД-модели не учитывают разницу в биодоступности генерических АБП. Разумеется, большинство этих недостатков преодолимы, хотя эта работа требует проведения большого числа дополнительных ФК исследований.

В целом можно сделать заключение о том, что ФК/ФД-модели всегда опираются на среднепопуляционные показатели МИК и усредненные данные о ФК АБП [47]. ФК/ФД-модели редко учитывают данные о токсичности АБП и ФК взаимодействия АБП [48]. За рамками подобных исследований остаются инфекции, вызванные несколькими микроорганизмами, заболевания, вызванные «редкими» возбудителями, а также микроорганизмами, которые не дают роста на стандартных средах, фармакоэкономические аспекты применения АБП и др.

Наиболее существенным недостатком рекомендаций, опирающихся на ФК/ФД-модели, является их узкая специфичность для данной страны или данного региона. Поэтому развитые страны обладают большой и регулярно обновляемой информацией по ФК/ФД АБП, опирающейся на крупные исследования МИК у разных категорий больных. В развивающихся странах, в том числе в РФ, информация об уровне антибиотикорезистентности очень ограничена, что затрудняет создание репрезентативных и объективных рекомендаций по использованию АБП.

Список литературы

1. Bryan C. S., Talwani R., Stinson M. S. Penicillin Dosing for Pneumococcal Pneumonia // CHEST/ — 1997. — Vol. 112. — P. 1657—1664.
2. Козлов Р. С., Киречикова О. И., Сивая О. В. и др. Антимикробная резистентность *S. pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПЕГАС-1). Клини. микробиол. и антимикробн. тер. — 2002. — № 3, Т. 4. — С. 267—277.
3. Scaglione F. Can PK/PD be used in everyday clinical practice // International Journal of Antimicrobial Agents. — 2002. — Vol. 19, Issue 4. — P. 349—355.

4. *Bergogne-Berezin E.* Pharmacokinetics of Antibiotics in the Respiratory Tract: Clinical Significance // *Clinical Pulmonary Medicine*. — 1998. — Vol. 5, N 4. — P. 211—220.
5. *Drusano G. L., Craig W. A.* Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections // *J. Chemother.* — 1997. — Vol. 9, Suppl. 3. — P. 38—44.
6. *Craig W. A.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men // *Clin. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 26. — P. 1—10.
7. *Moore R. D., Lietman P. S., Smith C. R.* Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration // *J. Infect. Dis.* — 1987. — Vol. 155. — P. 93—99.
8. *Dunbar L. M., Wunderink R. G., Habib M. P. et al.* High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 37 (6). — P. 752—760.
9. *Craig W. A., Andes D. R.* Correlation of the Magnitude of the AUC₂₄/MIC for 6 Fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* with Survival and Bactericidal Activity in an Animal Model. — In: Abstracts of the 40th ICAAC, Toronto, Canada, Sept. 17—20, 2000. — Abs-289.
10. *Lister P. D.* Pharmacodynamics of Gatifloxacin Against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro Pharmacokinetic Model: Impact of AUC:MIC Ratios on Eradication // *Antimicrob Agents and Chemother.* — 2002. — Vol. 46. — P. 69—74.
11. *Craig W. A., Andes D.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1996. — Vol. 15. — P. 255—259.
12. *Craig W. A.* Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 22. — P. 89—96.
13. *Mandell G. L. (ed).* Principles and Practice of Infection Diseases. — ed. 4. — NY, 1995. — P. 233—264.
Mandell G. L. (ed). op. cit.
14. *Andes D., Craig W. A.* In vitro activities of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against *Streptococcus pneumoniae*: Application to breakpoint determination // *Antimicrob Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 42. — P. 2375—2379.
15. *Dudley M. N., Ambrose P. G.* Monte Carlo Simulation of new cefotaxime, ceftriaxone and cefepime susceptibility breakpoints for *S. pneumoniae*, including strains with reduced susceptibility to penicillin. — In: Abstracts of the 42nd ICAAC, San Diego, CA, Sept. 27—30, 2002. — Abs-635.
16. *Petermans W.* MIC-based therapies. — BVIKM/SBIMC, Antwerpen, 8 nov 2002.
17. *Lode H., Garau J., Grassi C. et al.* Treatment of community-acquired pneumonia: a randomized comparison of sparfloxacin, amoxicillin-clavulanic acid and erythromycin // *Eur. Respir. J.* — 1995. — Vol. 8 (12). — P. 1999—2007.
18. *O'Doherty B., Dutchman D. A., Pettit R., Maroli A.* Randomized, double-blind, comparative study of grepafloxacin and amoxicillin in the treatment of patients with community-acquired pneumonia // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1997. — Vol. 40, Suppl. A. — P. 73—81.

19. *Genne D., Siegrist H. H., Humair L. et al.* Clarithromycin versus amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of community-acquired pneumonia // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 16 (11). — P. 783—788.
20. *Poirier R., Chardon H., Beraud A. et al.* Efficacy and tolerability of pristinamycin vs amoxicillin-clavulanic acid combination in the treatment of acute community-acquired pneumonia in hospitalized adults // *Rev. Pneumol. Clin.* — 1997. — Vol. 53 (6). — P. 325—331.
21. *Tremolieres F., de Kock F., Pluck N., Daniel R.* Trovafloxacin versus high-dose amoxicillin (1 g three times daily) in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 17 (6). — P. 447—453.
22. *Aubier M., Verster R., Regamey C. et al.* Once-daily sparfloxacin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. Sparfloxacin European Study Group // *Clin. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 26 (6). — P. 1312—1320/45.
23. *Roson B., Carratala J., Tubau F. et al.* Usefulness of betalactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a randomized study of amoxicillin-clavulanate and ceftriaxone // *Microb. Drug. Resist.* — 2001. — Vol. 7 (1). — P. 85—96.
24. *Fogarty C. M., Cyganowski M., Palo W. A. et al.* A comparison of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study // *Clin. Ther.* — 2002. — Vol. 24 (11). — P. 1854—1870.
25. *Hagberg L., Torres A., van Rensburg D. et al.* Efficacy and tolerability of once-daily telithromycin compared with high-dose amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia // *Infection.* — 2002. — Vol. 30 (6). — P. 378—386.
26. *Finch R., Schurmann D., Collins O. et al.* Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46 (6). — P. 1746—1754.
27. *Jardim J. R., Rico G., de la Roza C. et al.*; Grupo de Estudio Latinoamericano CAP. A comparison of moxifloxacin and amoxicillin in the treatment of community-acquired pneumonia in Latin America: results of a multicenter clinical trial // *Arch. Bronconeumol.* — 2003. — Vol. 39 (9). — P. 387—393.
28. *Torres A., Muir J. F., Corris P. et al.* Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia // *Eur. Respir. J.* 2003 — Vol. 21 (1). — P. 135—143.
29. *Ambrose P. G., Quintiliani R.* Limitations of Single-Point Pharmacodynamic Analysis // *Pediatric Infectious Disease Journal.* — 2000. — Vol. 19. — P. 769.

6.4. Взаимодействие антибактериальных ЛС

Под взаимодействием ЛС понимается изменение эффективности и безопасности одного ЛС при одновременном или последовательном его применении с другим ЛС, а также с пищей, алкоголем и курением [3, 6].

Клинически значимыми являются взаимодействия ЛС, изменяющие эффективность и безопасность фармакотерапии. Взаимодействие ЛС, приводящее к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии, лежит в основе рационального комбинирования ЛС [6]. Примеры рациональных комбинаций антимикробных ЛС приведены в табл. 6.16.

Взаимодействие ЛС может приводить и к снижению эффективности фармакотерапии, при этом говорят о нерациональных комбинациях ЛС. В основе потенциально опасных комбинаций ЛС лежат взаимодействия ЛС, приводящие к снижению безопасности фармакотерапии [4]. Потенциально опасные комбинации ЛС являются серьезной клинической проблемой. По данным разных авторов, 17-23 % назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными [4, 6, 32]. У 6-8 % больных, получающих потенциально опасные комбинации ЛС, развиваются нежелательные лекарственные реакции [29]. В США от нежелательных лекарственных реакций ежегодно умирает 160 000 больных, в 1/3 случаев причиной смерти являлись взаимодействия ЛС, связанные с применением потенциально опасных комбинаций ЛС [19, 29]. Нежелательные лекарственные реакции, возникающие при применении потенциально опасных комбинаций, представляют собой серьезную экономическую проблему, так как расходы на их лечение составляют половину затрат на терапию всех лекарственных осложнений [6, 20, 32].

Различают фармакодинамическое и фармакокинетическое взаимодействия ЛС.

6.4.1. Фармакодинамическое взаимодействие антимикробных ЛС

Под фармакодинамическим взаимодействием понимается влияние одного ЛС на процесс генерации и реализации фармакологического эффекта другого ЛС без изменения его концентрации в крови и на молекулах-мишенях ЛС (рецепторах, ферментах, ионных каналах и т. д.). Чаще всего при фармакодинамическом взаимодействии одно ЛС вмешивается в механизм действия другого [1, 2, 6, 9].

При фармакодинамическом взаимодействии ЛС может иметь место синергидное и антагонистическое взаимодействие [2].

Таблица 6.16. Фармакодинамическое взаимодействие антибиотиков

Антибиотик	Пенициллины	Цефалоспорины	Макролиды	Тетрациклины	Левомецитин	Аминогликозиды	Фторхинолоны	Линкозамиды	Рифамицины	Нитроимидазолы	Сульфаниламиды	Карбапенемы
Пенициллины	-	-	++	+		++	+	++	+	++		
Цефалоспорины	++	+	++	+	+	++	+	++	+	++		++
Макролиды	+	+	-			+		+	+	+		
Тетрациклины	+	+	+					+		+		
Левомецитин	+	+	+					+		+		+
Аминогликозиды	+	+	+					+		+		
Фторхинолоны	+	+	+					+		+		
Линкозамиды	+	+	+					+		+		
Рифамицины	+	+	+					+		+		
Нитроимидазолы	+	+	+					+		+		
Сульфаниламиды	+	+	+					+		+		
Карбапенемы			++		T	++	+	+		-		-

Примечание. ++ — наиболее рациональные и часто используемые комбинации с хорошо документированной эффективностью; + — комбинация рациональна при ряде показаний, но меньший опыт применения; T — опасное увеличение токсичности; * — возможно потенцирование нефротоксичности.

Можно выделить фармакодинамическое взаимодействие антибиотиков между собой и фармакодинамическое взаимодействие антимикробных препаратов с другими ЛС [10].

Комбинированное назначение антибиотиков используют для:

- повышения силы антибактериального действия, увеличения терапевтической эффективности при лечении тяжелых инфекций до установления бактериологического диагноза (лечение больных сепсисом, часто начинают с назначения одного из аминогликозидов и цефалоспоринов III генерации; при лечении смешанных инфекций, например перитонитов, используют цефалоспорины III-IV поколений, аминогликозиды и метронидазол;
- замедления развития резистентности при хронической инфекции (туберкулез, лепра, хронический бронхит);
- снижения дозы противомикробного препарата с выраженным токсическим действием без снижения эффективности терапии.

Синергизм при применении АМП характеризуется односторонним действием ЛС, обеспечивающим более сильный фармакодинамический и клинический эффект, чем действие каждого ЛС в отдельности [2]. Синергидный эффект возникает при сочетании двух препаратов бактерицидного действия; двух бактериостатических препаратов; бактерицидного препарата (нарушающего функцию цитоплазматической мембраны) с бактериостатиком. Sweeney и соавт. (2003) доказали синергидный эффект при сочетании линезолида (бактериостатик) с другими бактериостатическими антибиотиками — эритромицином, тейкопланином и тетрациклином — в отношении ванкомицин-устойчивого *E. faecium*, а также *E. coli* и *K. pneumoniae* [36]. По их данным, синергидный эффект проявила также комбинация линезолида (бактериостатик) с бактерицидными антибиотиками амоксициллином и имипенемом по отношению к тем же микроорганизмам [36].

Антагонизм — взаимодействие ЛС, которое приводит к угнетению или устранению части или всех фармакологических эффектов одного или нескольких ЛС [2]. Примером клинически значимого взаимодействия подобного рода является снижение эффективности антибактериальной терапии при совместном применении некоторых бактерицидных и бактериостатических антибиотиков (пенициллины и сульфаниламиды). Так, Sweeney и соавт. (2003) показали, что комбинация линезолида (бактериостатический препарат) с бактерицидными препаратами спарфлоксацином и офлоксацином оказались антагонистическими [36].

Если при применении других групп ЛС антагонистическое фармакодинамическое взаимодействие ЛС находит свое применение в клинической практике (теофиллин и верапамил,

резерпин и гидралазин, β -адреноблокаторы и вазодилаторы и др.), то антагонистические комбинации антимикробных ЛС не должны применяться в клинической практике, так как это ведет к снижению терапевтической эффективности [6].

Синергидный или антагонистический виды фармакодинамического взаимодействия в зависимости от механизма действия могут быть прямыми и косвенными (непрямыми) [2].

Прямое фармакодинамическое взаимодействие ЛС наступает в случае, когда оба ЛС действуют на один и тот же биосубстрат: специфические молекулы мишени (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.), системы «вторичных» посредников, транспортные медиаторные системы. Этот вид взаимодействия не имеет клинического значения для антимикробных ЛС [2].

Косвенное фармакодинамическое взаимодействие реализуется с включением разных биосубстратов и может осуществляться на уровне эффекторных клеток, органов и функциональных систем [2].

Взаимодействие на уровне эффекторных клеток. Примером косвенного, фармакодинамического взаимодействия на уровне эффекторных клеток является уже упомянутое выше ослабление антибактериальной активности бактерицидных антибиотиков (β -лактамы, антибиотики, аминогликозиды и др.) при их совместном применении с бактериостатическими антибиотиками (тетрациклины, макролиды, линкозамиды и др.). Это связано с тем, что бактерицидные антибиотики действуют на делящиеся бактериальные клетки. При подавлении деления бактериальных клеток под действием бактериостатических антибиотиков количество делящихся бактерий, являющихся мишенью для бактерицидных антибиотиков, снижается, а значит, ослабевает антибактериальная активность последних [10, 20]. Исключением является синергидный эффект при совместном применении некоторых бактериостатических и бактерицидных препаратов. Sweeley и соавт. (2003) продемонстрировали синергидный эффект и при совместном применении линезолида (бактериостатический препарат) с бактерицидными антибиотиками амоксициллином, имипенемом в отношении метициллин-устойчивого *S. aureus*, ванкомицин-устойчивых *E. faecalis*, ванкомицин-устойчивого *E. faecium*, пенициллин-устойчивых *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* [36].

Взаимодействие антимикробных ЛС на уровне эффекторных органов с другими ЛС, оказывающими токсическое действие на тот же орган является потенциально опасным, поскольку может приводить к органотоксичности [6]. Так, потенциально опасной комбинацией в отношении поражения почек является комбинация двух нефротоксичных антибиотиков из группы аминогликозидов и цефалоспоринов, комбинация амноглико-

Таблица 6.17. Некоторые лекарственные средства, обладающие органоотоксичностью

Гепатотоксичность	Нефротоксичность	Ототоксичность	Гематотоксичность	Ульцерогенность
Алкоголь Гризеофульвин Дифенин Изониазид Ингибиторы МАО Интраконазол Левомецетин Метотрексат Меркаптопури Оксациллин Парацетамол Фенотиазины Рифампицин Тетрациклины Фенацетин Флюконазол Хлоралгидрат	Аминогликозиды Бутадион Гризеофульвин Сульфаниламиды Фуросемид Цефалоспорины	Аминогликозиды Фуросемид Этакриновая кислота	Производные пирозолона (бутадион, анальгин, амидопирин, антипирин) Мерказолил Левомецетин Тиклопидин Фенотиазины Цитостатики	Глюкокортикостероиды НПВС Резерпин

зидов и ванкомицина и др. [10]. При применении АМП с другими ЛС, обладающими органоотоксичностью, также возрастает риск НР, поэтому следует избегать подобных комбинаций ЛС, а в случае крайней необходимости их применения проводить тщательный контроль функциональных нарушений соответствующего органа и по показаниям проводить лекарственный мониторинг. Некоторые ЛС, обладающие органоотоксичностью, приведены в табл. 6.17 [6].

6.4.2. Фармакокинетическое взаимодействие антимикробных ЛС

Под *фармакокинетическим взаимодействием* понимается влияние одного ЛС на фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) другого. Результатом фармакокинетического взаимодействия является изменение концентрации ЛС в плазме крови, и, следовательно, на специфических молекулах-мишенях ЛС (рецепторах, ферментах, ионных каналах и т. д.) [1, 2, 6, 9].

Фармакокинетическое взаимодействие антимикробных ЛС может происходить на уровнях всасывания, связи с белками крови, метаболизма и выведения [6].

Изменение всасывания через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) одних ЛС под действием других может происходить по различным механизмам, к которым относятся: образование

хелатных соединений и комплексов, изменение рН, влияние на нормальную микрофлору кишечника, повреждение слизистой оболочки кишечника, изменение моторики ЖКТ и влияние на гликопротеин-Р. Эти изменения могут приводить к ослаблению или усилению всасывания через ЖКТ.

Как правило, взаимодействие ЛС при всасывании развивается при их одновременном приеме или если интервал между приемами ЛС составляет менее 2 ч. **Если же интервал между приемами ЛС составляет более 4 ч, то взаимодействие ЛС на уровне всасывания практически исключается** [6, 14, 38].

Взаимодействие антимикробных ЛС с образованием комплексов и хелатных соединений. Суть этого механизма заключается в том, что при взаимодействии ЛС в ЖКТ могут образовываться невсасывающиеся комплексы и хелатные соединения.

Хорошо известно, что совместное применение фторхинолонов (ципрофлоксацина, левофлоксацина и др.) с антацидами и гастропротектором сукралфатом приводит к неэффективности антибактериальной терапии. Это объясняется образованием в ЖКТ невсасывающихся хелатных соединений фторхинолонов с магнием, алюминием, кальцием, сукралфатом.

Тетрациклин образует в ЖКТ невсасывающиеся хелатные соединения с алюминием, кальцием, цинком или магнием, солями висмута, железом, т. е. со всеми двух- и трехвалентными катионами. Поэтому всасывание тетрациклина снижается при его совместном применении с антацидами, препаратами висмута, а также с продуктами питания, богатыми кальцием (молоко и молочные продукты). Образование невсасывающихся хелатных соединений тетрациклина с железом приводит как к снижению эффективности антибактериальной терапии, так и к неэффективности терапии препаратами железа.

Ионообменные смолы, применяемые для лечения гиперлипидемий (холестирамин, коlestипол и др.), могут образовывать невсасывающиеся комплексы и снижать всасывание практически всех антимикробных ЛС, в результате чего их концентрация в крови может существенно снижаться [26].

Взаимодействие АМП с лекарственными средствами, изменяющими рН желудочного содержимого. Известно, что неионизированные ЛС более липофильны и, следовательно, лучше всасываются в ЖКТ, чем ионизированные ЛС. Большинство ЛС являются слабыми кислотами или слабыми основаниями. Поэтому повышение рН желудочного содержимого будет приводить к повышению ионизации ЛС — слабых кислот и снижению ионизации ЛС — слабых оснований, следовательно, в этих условиях всасывание первых будет угнетаться, а вторых — усиливаться. Лекарственные средства, влияющие на рН желудочного содержимого (антациды, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонного насоса), могут

влиять на всасывание применяемых совместно с ними других ЛС. Так, кетоконазол и другие противогрибковые ЛС, производные азола (слабые кислоты), практически не всасываются, а следовательно, и не эффективны, если принимаются вместе с блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов или ингибиторами протонного насоса. По такому же механизму снижается эффективность и других ЛС, являющихся слабыми кислотами (сульфаниламидов, нитрофуранов) при их совместном назначении с антацидами [26].

Взаимодействие антимикробных ЛС, обусловленное изменением состояния нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Нормальная микрофлора ЖКТ принимает активное участие во всасывании некоторых ЛС (дигоксин, эстрогены и др.). Поэтому антибактериальные ЛС, особенно широкого спектра действия, подавляя нормальную микрофлору ЖКТ, могут изменять всасывание данных ЛС.

Известно, что примерно 10 % принятого внутрь дигоксина метаболизируется до неактивных метаболитов представителем нормальной микрофлоры кишечника *E. lentum*. Совместное применение дигоксина с эритромицином, подавляющим этот микроорганизм, приводит к повышению концентрации дигоксина в крови, что может сопровождаться возникновением нежелательных лекарственных реакций вплоть до гликозидной интоксикации [26, 29].

Другой пример — снижение эффективности оральных контрацептивов при их совместном применении с антибиотиками широкого спектра действия: этинилэстрадиол, содержащийся в оральных контрацептивах, подвергается энтерогепатической рециркуляции; после всасывания этинилэстрадиол поступает в печень, где подвергается конъюгации, затем конъюгаты с желчью попадают в кишечник, где под действием ферментов нормальной микрофлоры гидролизуются до этинилэстрадиола, который всасывается вновь. При применении антибиотиков широкого спектра действия за счет подавления нормальной микрофлоры нарушается энтерогепатическая рециркуляция этинилэстрадиола, и контрацептивная эффективность ЛС, содержащих этинилэстрадиол, снижается [14, 38].

Взаимодействие антимикробных ЛС при изменении состояния слизистой оболочки кишечника. Повреждение слизистой оболочки кишечника является причиной нарушения всасывания железа, цианокобаламина и фолиевой кислоты при их совместном применении с такими антибактериальными ЛС, как полимиксины и неомицин [38].

Взаимодействие антимикробных ЛС, обусловленное изменением моторики желудочно-кишечного тракта. Изменение моторики ЖКТ может приводить либо к ускорению, либо к замедлению всасывания ЛС. Увеличение скорости опорожнения желудка под действием прокинетики (метоклопрамид, дом-

перидон, цизаприд) в большинстве случаев увеличивает скорость всасывания быстро всасывающихся ЛС (тетрациклинов), поскольку ЛС быстрее достигает большой площади всасывающей поверхности в тонком кишечнике. Если моторика ЖКТ ускоряется, то ЛС проходят по нему так быстро, что может наступить резкое снижение их всасывания и биодоступности. Моторику ЖКТ могут усиливать эритромицин, слабительные ЛС. Противоположное действие — удлинение времени прохождения ЛС по ЖКТ — возможно под влиянием таких ЛС, как антихолинергические ЛС, наркотические анальгетики, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, фенотиазиновые нейролептики. При этом замедление моторики ЖКТ может привести к тому, что всасывание и биодоступность антимикробных ЛС увеличится, а следовательно, повысится риск возникновения нежелательных лекарственных реакций [6, 9].

Взаимодействие лекарственных средств путем влияния на активность гликопротеина-Р. В последнее время большое значение придает взаимодействию ЛС на уровне гликопротеина-Р. Гликопротеин-Р представляет собой АТФ-зависимый белок-переносчик, локализованный на мембранах клеток слизистой оболочки кишечника (энтероцитах), гепатоцитов, клеток эпителия почечных канальцев. Гликопротеин-Р является адаптационным механизмом, возникшим в процессе эволюции. Основной функцией гликопротеина-Р является препятствие всасыванию ксенобиотиков, а при их попадании в организм — скорейшее выведение.

В кишечнике гликопротеин-Р исполняет роль своеобразного насоса, выкачивающего некоторые ЛС из клетки в просвет кишечника. Располагаясь на мембранах гепатоцитов, гликопротеин-Р способствует выведению своих субстратов (в том числе и ЛС) в желчь.

Гликопротеин-Р эпителия почечных канальцев участвует в активной секреции некоторых ЛС.

Гликопротеин-Р обнаруживается в структурах гематоэнцефалического барьера, опухолевых клетках и т. д.

Активность гликопротеина-Р определяют по фармакокинетике его специфического субстрата фексофенадина — фенотипирование гликопротеина-Р [6]. Субстратами гликопротеина-Р являются некоторые антимикробные ЛС, такие как эритромицин, рифампицин, спарфлоксацин, тетрациклин, противовирусные ЛС (ингибиторы ВИЧ-протеиназы), противогрибковые ЛС (интраконазол, кетоконазол), а также ряд широко применяемых ЛС из других групп: дигоксин, дигитоксин, нифедипин, ловастатин, симвастатин, фексофенадин, лоперамид, некоторые цитостатики и др. Кроме субстратов, среди ЛС у гликопротеина-Р имеется ряд ингибиторов, в том числе кларитромицин и противогрибковые ЛС — производные азола (табл. 6.18), которые способны угнетать его активность, а так-

Таблица 6.18. Субстраты и ингибиторы гликопротеина-Р

Субстраты гликопротеина-Р		
Актиномицин Д	Колхицин	Циклоспорин А
Винбластин	Ловастатин	Эритромицин
Винкристин	Лоперамид	Этопозид
Гидрокортизон	Ондансетрон	Верапамил
Дексаметазон	Рифампин	Целипролол
Дигоксин	Рифампицин	
Доксорубицин	Спарфлоксацин	
Домперидон	Терфенадин	
Ингибиторы ВИЧ-протеиназы	Тетрациклин	
	Хинидин	
Ингибиторы гликопротеина-Р		
Верапамил	Кетоконазол	Лидокаин
Ингибиторы ВИЧ-протеиназы	Кларитромицин	Хинидин
Мидозалам	Флуконазол	
Тамоксифен	Циклоспорин А	

же индукторов (препараты зверобоя), повышающих его активность. Совместное применение ингибиторов гликопротеина-Р с его субстратами может приводить к увеличению в крови концентрации последних, в результате чего повышается риск развития нежелательных лекарственных реакций [6, 17, 22].

Взаимодействие антимикробных лекарственных средств на уровне распределения и связи с белками плазмы крови

Целый ряд ЛС имеют высокое сродство к белкам плазмы крови. Разрыв связи с белками происходит в том случае, если в крови оказывается ЛС с более высоким сродством к белкам. Такое ЛС вытесняет из связи с белком своего конкурента, обладающего меньшим сродством к белкам [28].

Этот часто встречающийся механизм взаимодействия ЛС приводит к увеличению свободной, или активной, фракции того ЛС, который хуже связывается с белками, тем самым усиливая его фармакологическое действие, в том числе и нежелательные лекарственные реакции [6]. Данный механизм взаимодействия приобретает клиническое значение при следующих условиях:

- если ЛС имеет небольшой объем распределения (менее 35 л);
- если ЛС-объект связывается с белками плазмы более чем на 90 %;
- время максимального вытеснения из связи с белками плазмы одного ЛС под действием другого менее 30 мин [11, 33, 35].

Если ЛС связывается с белками плазмы менее чем на 90 %,

Таблица 6.19. Подтвержденное в исследованиях клиническое значение взаимодействия лекарственных средств на уровне связи с белками плазмы крови [34]

ЛС, для которых взаимодействие на уровне связи с белками плазмы крови имеет клиническое значение	ЛС, для которых взаимодействие на уровне связи с белками плазмы крови не имеет клинического значения
Алфетанил Амитриптиллин Бупренорфин Буторфанол Верапамил Галоперидол Дилтиазем Доксорубицин Интраконазол Лидокаин Метилпреднизолон Мидазолам Милринон Натрия ауротиомалат Никардипин Пропранолол Фентанил Хлопромазин Эритромицин	Диазепам Вальпроевая кислота Варфарин Карбамазепин Кетопрофен Метотрексат Фенитоин Толбутамид Хлопропамид Цефтриаксон

то его вытеснение из связи с белками не приведет к значимому изменению концентрации свободной фракции ЛС в крови. Если ЛС имеет большой объем распределения (более 35 л), то повышение концентрации его активной фракции в результате вытеснения из связи с белками плазмы нивелируется «уходом» ЛС в ткани. Если время максимального вытеснения из связи с белками плазмы одного ЛС под действием другого будет более 30 мин, то повышение концентрации его активной фракции также будет нивелироваться, но уже за счет метаболизма и выведения ЛС [24, 35].

Следует отметить, что это взаимодействие обычно кратковременно, поскольку препарат быстро подвергается метаболизму и выведению. В табл. 6.19 представлено подтвержденное в исследованиях клиническое значение взаимодействия лекарственных средств на уровне связи с белками плазмы крови [11, 34]. Взаимодействие на уровне связи с белками плазмы крови имеет клиническое значение только для некоторых антимикробных ЛС: эритромицин, интраконазол и др. [34]. (Фармакокинетические параметры антибиотиков — см. Приложение № I-3 «Фармакокинетика антибактериальных ЛС».)

Взаимодействие антимикробных лекарственных средств на уровне метаболизма (биотрансформации)

В настоящее время известно более 300 ЛС, влияющих на метаболизм других ЛС. ЛС способны как повышать активность ферментов метаболизма ЛС (индукция), так и подавлять ее (ингибирование) — см. приложение I-6 «Индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома P-450» [22, 25].

Под индукцией ферментов метаболизма понимают абсолютное увеличение их количества и активности вследствие воздействия на них определенного химического соединения, в частности ЛС. Это сопровождается гипертрофией эндоплазматического ретикулума, в котором локализовано большинство метаболизирующих ферментов. Индукции могут подвергаться как ферменты I фазы метаболизма (изоферменты цитохрома P-450), так и ферменты II фазы (УДФ-глюкурозилтрансфераза и др.). Наибольшее клиническое значение имеют индукция и ингибирование микросомальной системы оксидаз со смешанной функцией и в частности изоферментов цитохрома P-450 [7, 18, 25].

ЛС, индуцирующие ферменты, не отличаются очевидным структурным сходством, но обладают некоторыми общими признаками: склонны растворяться в жирах (липофильны); часто служат субстратами ферментов, которые они индуцируют; у них, как правило, длительный период полувыведения [1]. Различные субстраты способны индуцировать изоферменты цитохрома P-450 с неодинаковыми молекулярной массой, субстратной специфичностью, иммунохимическими и спектральными характеристиками. Кроме того, существуют значимые межиндивидуальные различия в интенсивности индукции ферментов метаболизма. Один и тот же индуктор может повышать активность фермента у различных индивидуумов в диапазоне от 15 до 100 раз [7, 22].

К основным механизмам индукции относятся следующие:

Непосредственное воздействие молекулы-индуктора на регуляторную область гена, ответственного за синтез данного фермента. Этот механизм наиболее характерен для аутоиндукции, когда увеличение активности фермента, метаболизирующего ксенобиотик, происходит под действием самого ксенобиотика. Аутоиндукция рассматривается как адаптивный механизм, выработанный в процессе эволюции для инактивации ксенобиотиков, в том числе и растительного происхождения. Так, аутоиндукцией по отношению к цитохромам подсемейства IIВ обладает фитонцид чеснока — диаллил сульфид. Типичными аутоиндукторами среди ЛС являются рифампицин и барбитураты [7, 14].

Стабилизация молекулы изофермента вследствие образования комплекса с некоторыми ксенобиотиками (этанол, ацетон). Например, этанол индуцирует изофермент цитохрома

P-450 2E1 на всех этапах его образования от транскрипции до трансляции. Полагают, что стабилизирующий эффект этанола связан с его способностью активировать систему фосфорилирования в гепатоците через цАМФ. С этим же механизмом связывают процесс индукции изофермента цитохрома P-450 2E1 при голодании и сахарном диабете, в данном случае в качестве индукторов выступают кетоновые тела [7].

Индукция изоферментов цитохрома P-450 1A1, 3A4, 2B6 опосредована взаимодействием молекулы индуктора со специфическими рецепторами, которые относятся к классу белков — регуляторов транскрипции [7]. Индукция ферментов ведет к ускорению метаболизма соответствующих ЛС и, как правило, к снижению их фармакологической активности (табл. 6.20). Среди индукторов метаболизма ЛС можно указать на наиболее широко применяющиеся в клинической практике препараты: рифампицин (индуктор изоферментов цитохрома P-450 1A2, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7) и барбитураты (индукторы изоферментов цитохрома P-450 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, 3A5-7). В отличие от барбитуратов, для развития индуцирующего эффекта которых требуется нескольких недель, рифампицин как индуктор действует быстро, и его индуцирующее воздействие на ферменты биотрансформации может быть обнаружено уже через 2-4 дня от начала его применения и достигать своего максимума через 6-10 дней. Индукция ферментов, вызванная рифампицином, может приводить к снижению фармакологической эффективности непрямых антикоагулянтов (варфарина, синкумара, фенилина), циклоспорина, глюкокортикоидов, кетоконазола, теofilлина, хинидина, дигитоксина и верапамила, что требует коррекции режима дозирования данных ЛС — увеличения дозы [14]. Следует подчеркнуть, что при отмене рифампицина дозу сочетаемого с ним ЛС следует снижать, так как происходит увеличение концентрации последнего в крови [7, 22].

Под ингибированием понимают угнетение функциональной активности ферментов метаболизма ЛС. К основным механизмам ингибирования относятся:

- связывание с геном, регулирующим синтез определенных изоферментов цитохрома P-450 (циметидин, флуоксетин, омепразол) [7];
- прямая инактивация изоферментов цитохрома P-450 (гастоден);
- угнетение взаимодействия цитохрома P-450 с НАДФ-Н-цитохром P-450 редуктазой (флавоноиды) [7].

Некоторые препараты, обладающие высоким аффинитетом (сродством) к определенным ферментам (верапамил, нифедипин, исрадин, хинидин), ингибируют метаболизм препаратов с более низким аффинитетом к этим ферментам. Подобный механизм обозначается как метаболическая конкуренция [7].

Снижение активности ферментов метаболизма ЛС под действием соответствующих ингибиторов ведет к повышению концентрации в крови ЛС -субстратов данных ферментов и удлинению их периода полувыведения, что является причиной развития нежелательных лекарственных реакций (табл. 6.20) [23].

Таблица 6.20. Лекарственные средства — субстраты изоферментов цитохрома P-450 [22]

CYP_{1A2}			
Амитриптилин	Имипрамин	Оланзапин	Такрин
Ацетаминофен	Клозапин	Ондансетрон	Тамоксифен
Верапамил	Кломипрамин	Пропафенон	Теофиллин
Галоперидол	Кофеин	Пропранолол	Фенацетин
Дезипрамин	Мексилетин	Ретиноиды	Флувоксамин
Диазепам	Метадон	Рилузол	Циклобенза- прин
Зилеутон	Миртазапин	Ритонавир	Эстрадиол
Золмитриптан	Напроксен	Ропирвакаин	
CYP_{2B6}			
Циклофосфамид	7-этоксикумарин	6-аминохризен	R-варфарин
Тамоксифен	Бензопирен	Метоксифлуран	1,3-бутадиен
S-мефенитоин	Фенантрен	2-хлоро1,1-ди- фторэтен	
CYP_{2C9}			
Гексобарбитал	Зафирлукаст	Мефенамовая кислота	Толбутамид
Глимепирид	Ибупрофен	Омепразол	Торсемид
Дапсон	Индометацин	Ритонавир	Фенитоин
Диклофенак	Карведилол	Сульфаметокса- зол	S-варфарин
Дронабинол	Лозартан		
CYP_{2C19}			
Вальпроевая ки- слота	Дивальпроекс- натрий	Лансопризол	Пропранолол
Гексобарбитал	Имипрамин	Мефенитоин	Ритонавир
Диазепам	Карисопродол	Омепразол	Фенитоин
	Кломипрамин	Прогуанил	
CYP_{2D6}			
Алпронолол	Имипрамин	Морфин	Фенацетин
Амитриптилин	Карведилол	Нортриптилин	Фенформин
Амфетамин	Клозапин	Ондансетрон	Флекаинид
Бисопролол	Кломипрамин	Перексиллин	Флувоксамин
Буфуролол	Кодеин	Пропафенон	Флуоксетин
Венлафаксин	Мапротилин	Рисперидон	Хлорпромазин
Галоперидол	Мексилетин	Спартеин	Циклобенза- прин
Дебризохин	Меперидин	Тамоксифен	Энкаинид
Дезипрамин	Метадон	Тимолол	

Дексфенфлурамин Доксепин Донепезил	Метоксиамфетамин Метопролол Минаприн	Тиоридазин Тразодон Трамадол	
СУР_{2E1}			
Ацетаминофен Галотан Дапсон Изониазид	Изофлуран Кофеин Ритонавир Севофлуран	Тамоксифен Теофиллин Фенол	Хлороксазон Энфлуран Этанол
СУР_{3A4}			
Азитромицин Алпразолам Алфентанил Амитриптилин Амлодипин Астемизол Аторвастатин Буспирон Бусульфан Дапсон Дексаметазон Декстрометорфан Каннабиноиды Карбамазепин Цизаприд Клиндрамицин Кломипрамин Клоназепам Кокаин Хлорфенирамин	Циклобензаприн Циклофосфамид Циклоспорин Этопозид Фелодипин Фентанил Ифосамид Имипрамин Индинавир Исрадипин Циклоспорин А Нелфинавир Финастерид Таксол Залеглон Прогестерон Сальметерол Силденафил	Кетоконазол Лансопризол Лозартан Мибефрадил Миконазол Паклитаксел Правастатин Преднизон Хинидин Хинин Ритонавир Рифампин Саквинавир Серталин Дилтиазем Нифедипин Нисолдипин Галоперидол Лидокаин Мидазолам	Такролимус Тамоксифен Темазепам Терфенадин Тестостерон Триазолам Верапамил Винбластин Винкристин R-варфарин Зилеутон Кларитромицин Эритромицин Нитрендипин Церивастатин Ловастатин Метадон Одансестрон Эстрадиол Диазепам
СУР_{3A5}			
Винбластин Винкристин Кортизол	Ловастатин Мидазолам Миртазапин	Нифедипин Терфенадин Тестостерон	Триазолам Этинилэстрадиол

Некоторые ингибиторы одновременно влияют на активность нескольких изоформ ферментов метаболизма [24]. Для угнетения сразу нескольких изоформ ферментов могут потребоваться большие концентрации ингибитора. Так, противогрибковый препарат флуконазол угнетает активность изофермента цитохрома P-450 2C9 в дозе 100 мг в сутки, при повышении дозы до 400 мг будет угнетаться активность и изофермента 3A4 [12]. Кроме того, чем выше доза ингибитора, тем быстрее наступает его действие и тем больше оно выражено. Ингибирование вообще развивается быстрее, чем индукция, обычно его можно зарегистрировать уже через 24 ч от момен-

та назначения ингибиторов [22]. На скорость ингибирования активности фермента влияет также путь введения ЛС: если ингибитор вводится внутривенно, то взаимодействие развивается быстрее, чем при оральном применении [7, 22].

В качестве клинически значимых примеров данного механизма взаимодействия можно привести следующие. Ингибиторами изофермента цитохрома P-450 1A2 являются фторхинолоны: ципрофлоксацин, эноксацин и, в меньшей степени, норфлоксацин [7, 25]. Совместное применение препаратов теофиллина с вышеупомянутыми фторхинолонами приводит к 4-5-кратному увеличению концентрации препарата в крови (изофермент цитохрома P-450 1A2 является главным ферментом метаболизма теофиллина) и к резкому усилению его кардиотоксичности [27]. Таким образом, комбинация теофиллина с ципрофлоксацином, эноксацином и норфлоксацином не рекомендуется [27]. Отсутствие ингибирующего действия других фторхинолонов на изофермент цитохрома P-450 1A2 объясняется наличием в их молекулах радикалов в положениях N1 и C7, которые не позволяют связываться с цитохромом 1A2 [27]. Так, ломефлоксацин в положении C7 имеет 3-окси-4-метилпиперазиновую группу, поэтому не ингибирует изофермент цитохрома P-450 1A2 и может безопасно использоваться совместно с препаратами теофиллина [27].

Совместное применение непрямого антикоагулянта варфарина (субстрат изофермента цитохрома P-450 2C9) с сульфаниламидными препаратами, являющимися ингибиторами изофермента цитохрома P-450 2C9, приводит к усилению антикоагулянтного эффекта варфарина и повышению риска геморрагических осложнений [23]. Поэтому при сочетании варфарина с сульфаниламидами рекомендуется строгий контроль МНО (международного нормализованного отношения), по крайней мере 1-2 раза в неделю [23].

Ингибиторами изофермента цитохрома P-450 3A4 являются макролидные антибиотики [7, 25]. Однако макролиды различаются по способности ингибировать данный изофермент [30]. По классификации, предложенной P. Periti (1992), по способности ингибировать изофермент цитохрома P-450 3A4 макролиды делятся на 3 группы:

1-я группа — сильные ингибиторы — эритромицин и тропандомицин;

2-я группа — умеренные ингибиторы — кларитромицин;

3-я группа — макролиды, не ингибирующие данный изофермент, — азитромицин и диритромицин [30].

Таким образом, совместное применение с субстратами изофермента цитохрома P-450 3A4 макролидов 1-й и 2-й групп может приводить к нежелательным лекарственным реакциям [30]. Например, совместное их применение с блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов (астемизол, терфенадин и др.) в

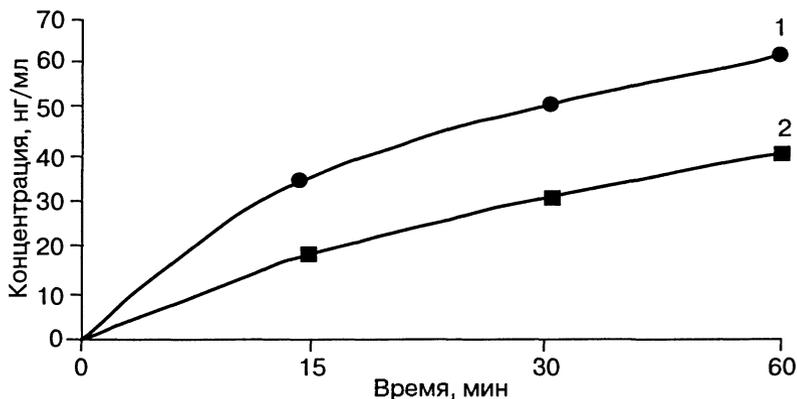


Рис. 6.9. Динамика усредненных значений MEGX в плазме крови до приема флуконазола (1) и после применения флуконазола (2).

10 % случаев приводит к кардиотоксичности, проявляющейся удлинением интервала $Q-T$ на ЭКГ, что повышает риск возникновения опасной для жизни желудочковой тахикардии типа «пируэт» [19].

На кафедре клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова проведена работа, посвященная изучению влияния противогрибкового ЛС флуконазола на активность CYP_{3A4} . Активность CYP_{3A4} оценивалась по концентрации метаболита лидокаина MEGX, который образуется под действием данного изофермента. Было показано, что через 7 дней применения флуконазола активность CYP_{3A4} достоверно снизилась на 38 % (рис. 6.9). Клиническое значение этого феномена продемонстрировано в исследовании влияния флуконазола на концентрацию блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) нифедипина и верапамила у больных с грибковыми заболеваниями и артериальной гипертензией. Оказалось, что концентрация верапамила и нифедипина на фоне приема флуконазола в течение 7 дней увеличивалась в 1.6 раза, что приводило у некоторых больных к развитию гипотонии.

Взаимодействие антимикробных ЛС на уровне выведения

Взаимодействие ЛС при выведении может осуществляться путем изменения клубочковой фильтрации, изменения канальцевой секреции или изменения канальцевой реабсорбции [2, 5].

ЛС могут снижать скорость клубочковой фильтрации по следующим механизмам:

- уменьшение внутрисосудистого объема;

- снижение артериального давления;
- изменение сосудистого тонуса почечных артерий.

Совместное применение ЛС, снижающих СКФ, с ЛС, выделяющимися преимущественно путем пассивной фильтрации, приводит к повышению концентрации последних в крови и к развитию нежелательных лекарственных реакций. Например, снижение СКФ фуросемидом приводит к угнетению фильтрации аминогликозидных антибиотиков, увеличивая их концентрацию в крови и увеличивая риск нефротоксичности. В то же время нефротоксичные ЛС (те же аминогликозиды) могут уменьшать количество функционирующих клубочков и снижать СКФ, что приводит к накоплению в организме совместно применяющихся с ними ЛС, например дигоксина [2, 5, 7].

Изменение канальцевой секреции. Целый ряд ЛС, особенно относящихся к классу органических кислот, активно секретируются в проксимальной части канальца нефрона. Активный энергозависимый транспорт органических анионов и катионов — это уникальная система. Ингибирование этих специфических систем ЛС может привести к повышению в крови концентраций других ЛС, основным путем выведения которых является канальцевая секреция. Конкуренция за транспортные системы между эндогенными веществами (например, мочевой кислотой) и ЛС (пеницилинами, пробенецидом, сульфаниламидами и цефалоспоридами) может привести к развитию клинически значимых лекарственных взаимодействий (табл. 6.21). Способность пробеницида угнетать канальцевую секрецию пенициллинов ранее широко использовалась для повышения эффективности данных антибиотиков [2, 5, 7].

Молекулярные механизмы угнетения канальцевой секреции одних ЛС под действием других изучены недостаточно. В отдельных работах показано угнетение активности специализированных транспортных белков проксимальных почечных канальцев-транспортёров органических анионов (ОАТ) и полипептидов С, В, С, транспортирующих органические анионы (ОАТР-А, ОАТР-В, ОАТР-С), под действием некоторых ЛС [21, 37]. Например, механизм ингибирования канальцевой секреции адефовира* (секретирруется с помощью ОАТ1) под действием НПВС заключается в угнетении этими ЛС активности ОАТ1, что повышает концентрацию адефовира и увеличивает риск его нефротоксического действия. Еще один пример: угнетение секреции озельтамивира** (секретирруется с помощью ОАТ1) при его совместном применении с пробени-

* Адефовир — противовирусное ЛС, применяемое для лечения ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита В.

** Озельтамивир — противовирусное ЛС, применяемое для лечения и профилактики гриппа А и В.

Таблица 6.21. Ингибиторы канальцевой секреции лекарственных средств

Ингибиторы канальцевой секреции	ЛС, канальцевая секреция которых ингибируется
Пробеницид Сульфинпиразон Фенилбутазон Сульфонамиды Аспирин Тиазидные диуретики Индометацин Верапамил Амиодарон Хинидин Диуретики Аспирин НПВС	Пенициллины Азидотимидин Индометацин Дигоксин Соли лития Метотрексат

цидом, являющимся ингибитором OAT1. Показано ингибирующее действие рифампицина и рифампина на активность OATP-A, OATP-B, OATP-C, а цефалоспоринов на OAT1, OAT3, OAT4. При этом цефазолин, цефтриаксон, цефперазон и цефалоридин ингибируют OAT3 и OAT4, а цефалотин и цефотаксим — OAT1 и OAT4 [21, 37].

Изменение канальцевой реабсорбции. Реабсорбция отфильтрованных и секретированных ЛС происходит в дистальной части канальца нефрона и в собирательных трубочках, причем реабсорбции подвергаются только неионизированные молекулы ЛС. Поскольку на степень ионизации ЛС большое влияние оказывает pH, ее изменение под действием различных ксенобиотиков может существенно влиять на реабсорбцию ЛС. Так, при закислении мочи (например, аскорбиновой кислотой) угнетается реабсорбция ЛС — слабых оснований, а при ощелачивании — ЛС, слабых кислот (табл. 6.22). При ле-

Таблица 6.22. Лекарственные средства, канальцевая реабсорбция которых угнетается при изменениях pH мочи

Снижение pH	Повышение pH
Амфетамин Имипрамин Кодеин Морфин Новокаин Хинин Хлорохин	Амнокислоты Барбитураты Нилидиксовая кислота Нитрофурантоин Салицилаты Сульфаниламиды

чении сульфаниламидами (слабые кислоты) для предупреждения развития их нежелательных лекарственных реакций (кристаллурии и др.) применяется щелочное питье (щелочные минеральные воды) [2, 5, 7].

Взаимодействие антимикробных ЛС с пищей

Пища может изменять как фармакокинетику, так и фармакодинамику ЛС. Фармакокинетическое взаимодействие ЛС, применяющихся перорально, с пищей происходит в основном на уровне всасывания. Совместный прием с пищей может как замедлять и/или снижать всасывание одних ЛС, так и ускорять всасывание других ЛС (табл. 6.23). Рекомендации по применению ЛС в зависимости от приема пищи приведены в табл. 6.24. Снижению всасывания некоторых ЛС способствует определенный качественный состав пищи. Это может быть связано с влиянием некоторых продуктов на рН желудка. Так, употребление продуктов, повышающих продукцию соляной кислоты в желудке (помидоры, фруктовые соки, кофеинсодержащие напитки), приводит к уменьшению всасывания эритромицина и пенициллинов (ампициллин, оксациллин, амоксициллин). Продукты, способствующие защелачиванию желудка (молоко и молочные продукты), вызывают ионизацию противогрибковых ЛС — производных имидазола (клотримазол, кетоконазол и др.) и, таким образом, снижают всасывание этих ЛС. Кроме того, в состав пищи могут входить компоненты, образующие с ЛС невсасывающиеся хелатные соединения и комплексы. Так, продукты, богатые кальцием

Таблица 6.23. Возможное влияние пищи на всасывание некоторых лекарственных средств из желудочно-кишечного тракта [38]

	Всасывание			Отсутствие изменений
	увеличение	замедление	снижение	
Амитриптилин, анаприлин, ап-рессин, гризео-фульвин, дихло-тиазид, дифе-нин, карбамазе-пин, неодикума-рин, седуксен, спиронолактон, тразикор, фура-донин, фуразоли-дон, хлорохин, хингамин	Дигоксин, диклофенак-натрий, пре-параты калия, парацетамол, сульфанил-амиды, фено-барбитал, фенацетин, фуросемид, хинидин, ци-метидиң	Ампициллин, антипи-рин, дигоксин, ибу-профен, изониазид, ацетилсалициловая кислота, канамицин, леводопа, левомице-тин, линкомицин, ме-тациклин, рифампи-цин, салицилаты, тет-рациклины (в том числе доксициклин), хлорбутин, циклосе-рин	Метрони-дазол, нитразе-пам, преднизо-лон, тео-филлин, хлорпро-памид	

Таблица 6.24. Рекомендации по применению некоторых антимикробных лекарственных средств в зависимости от приема пищи [35]

ЛС, которые необходимо принимать натощак (за 1 ч до еды или через 3 ч после)	ЛС, которые необходимо принимать во время еды
Ампициллин, цефаклор, эритромицин, пенициллин, тетрациклин	Гризефульвин, интраконазол

(молоко, сыры, мороженое, йогурты и другие молочные продукты), угнетают всасывание тетрациклинов и ципрофлоксацина. На всасывание некоторых ЛС пища существенного влияния не оказывает (см. табл. 6.23) [8, 38].

Компоненты некоторых продуктов влияют на метаболизм ЛС. Так, флавоноиды сока грейпфрута являются ингибиторами СУР3А4, при этом может происходить повышение концентрации ЛС-субстратов этого изофермента и, следовательно, возникать нежелательные лекарственные реакции [12]. Индукторами изофермента цитохрома Р-450 1А2 являются такие продукты питания, как брокколи, брюссельская капуста, хорошо прожаренное мясо, при этом может происходить снижение концентрации ЛС-субстратов этого изофермента, и, следовательно, снижение эффективности [18].

Фармакодинамическое взаимодействие антимикробных ЛС с пищей не имеет клинического значения, но на фармакокинетику ЛС пища может оказывать разнообразное влияние, что необходимо учитывать при проведении фармакотерапии [38].

Взаимодействие антимикробных ЛС с алкоголем

В России сохраняется высокий уровень потребления алкоголя, который составляет 7.57 л в год в пересчете на абсолютный алкоголь на душу населения. По данным Министерства здравоохранения РФ, 20 % населения России подвержено бытовому пьянству, а 1.5 % — страдает алкоголизмом. Известно, что взаимодействие ЛС с алкоголем может привести к серьезным нежелательным лекарственным реакциям и даже к летальному исходу. Алкоголь может вступать как в фармакокинетику, так и в фармакодинамическое взаимодействие с ЛС [7].

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС с алкоголем происходит в основном на уровне метаболизма. При этом как ЛС могут вмешиваться в метаболизм алкоголя, так и сам алкоголь влияет на метаболизм ЛС. Метаболизм алкоголя осуществляется преимущественно в печени по трем направлениям. Основной путь метаболизма алкоголя — окисление в цитозоле гепатоцитов с помощью алкогольдегидрогеназы до ацетальдегида, который затем под действием ацетальдегидро-

геназы превращается в ацетат, «сгорающий» в цикле Кребса. Этим путем метаболизируется 70-80 % алкоголя. Лишь 5-10 % алкоголя окисляется в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов с участием изофермента цитохрома P-450 2E1 [7]. Ряд антимикробных ЛС, ингибируя ацетальдегидрогеназу, вызывают «синдром ацетальдегида — антабусный эффект» — выраженные вегетативные реакции, покраснение, чувство жара, озноб, ощущение стеснения в груди, затруднение дыхания, шум в голове, сердцебиение и т. д., чувство витального страха. К таким ЛС относятся: метронидазол, левомицетин, фуразолидон, цефалоспорины (цефамандол, цефалперазон, цефатетан, моксалактам), противогрибковые ЛС — производные имидазола (клотримазол, кетоконазол и др.) [15]. При проведении фармакотерапии этими ЛС следует предупредить больного о недопустимости приема алкоголя и лекарственных форм, содержащих алкоголь (настойки, капли и т. д.), в течение всего периода лечения и последующих 3 дней после его окончания [5, 15].

Влияние алкоголя на метаболизм ЛС неоднозначно. При однократном приеме больших доз алкоголя отмечается неспецифическое ингибирование изоферментов цитохрома P-450 [2]. Так, однократный прием больших доз алкоголя на фоне применения непрямого антикоагулянта варфарина приводит к угнетению метаболизма последнего за счет ингибирования изофермента цитохрома P-450 2C9 [7]. Это приводит к повышению концентрации варфарина в плазме крови и усилению антикоагулянтного эффекта, что повышает риск геморрагических осложнений. С другой стороны, длительное применение алкоголя вызывает индукцию изоферментов цитохрома P-450. При этом индукции могут подвергаться все изоферменты цитохрома P-450, но наиболее сильно индуцируется изофермент цитохрома P-450 2E1 [7]. Следует отметить, что однократные дозы алкоголя, необходимые для ингибирования метаболизма ЛС, как и режим его длительного потребления, вызывающего индукцию метаболизма ЛС, сугубо индивидуальны и варьируют в широких пределах [2].

Фармакодинамическое взаимодействие антимикробных ЛС с алкоголем не имеет клинического значения.

6.4.3. Факторы риска взаимодействия ЛС

Риск возникновения опасных взаимодействий ЛС, в том числе и антимикробных, зависит от многих факторов: возраст больного, сопутствующие заболевания, наличие полипрагмазии, терапевтическая широта применяемых ЛС [6, 28, 33].

Возраст больного. Риски взаимодействия ЛС выше в так на-

зываемых крайних возрастных группах — у пожилых и новорожденных. Это связано прежде всего с особенностями фармакокинетики ЛС в этих возрастных группах. Процессы всасывания, метаболизма, распределения и выведения ЛС у новорожденных детей еще несовершенны, а у пожилых эти процессы замедлены из-за возрастных изменений функций ЖКТ, печени, почек. ЦНС пожилых людей более чувствительна к наркотическим анальгетикам и бензодиазепинам, а кишечник и мочевой пузырь — к холинолитикам. Кроме того, у этой группы пациентов, как правило, много сопутствующих заболеваний и, следовательно, им назначается большее количество ЛС. В связи с этим пожилые и новорожденные требуют более тщательного подбора ЛС и контроля возможных опасных взаимодействий ЛС [6, 28, 33].

Сопутствующие заболевания. Риск опасных взаимодействий ЛС при ряде сопутствующих заболеваний повышается в силу следующих причин:

- изменение при некоторых заболеваниях (хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени и почек) фармакокинетики ЛС, прежде всего из-за поражения слизистой оболочки кишечника, почек, печени, снижения синтеза белков плазмы крови [6, 28, 33];
- длительное применение при некоторых хронических заболеваниях (эпилепсия, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, маниакально-депрессивный психоз, туберкулез и т. д.) ЛС, часто вызывающих фармакокинетические взаимодействия ЛС — индукторов и ингибиторов ферментов метаболизма; ЛС, вытесняющих другие препараты из связи с белком и т. д. [6, 28, 33].

Полипрагмазия. Полипрагмазия — вид фармакотерапии, при которой необоснованно используется большое число ЛС. Если больному назначено два ЛС, то вероятность развития взаимодействия составляет 3-5 %, а если 10 ЛС — то она будет не менее 20 % [32].

Например, если больному, принимающему непрямой антикоагулянт варфарин (метаболизируется изоферментами цитохрома Р-450 1А2 и 2С9), назначены ципрофлоксацин (ингибитор изофермента цитохрома Р-450 1А2) или циметидин (ингибитор изофермента цитохрома Р-450 2С9), это вряд ли приведет к появлению клинически значимого взаимодействия [7, 21]. Если же назначены все три перечисленных препарата, то резко усилится действие варфарина, что может привести к серьезным геморрагическим осложнениям [6].

Терапевтическая широта лекарственных средств. Риск развития опасного фармакокинетического взаимодействия ЛС больше, если ЛС имеет небольшую терапевтическую широту (узкий терапевтический диапазон) [6]. К таким ЛС относятся

из антимикробных ЛС аминогликозиды. К ЛС с узким терапевтическим диапазоном относятся ЛС из других групп: не-прямые антикоагулянты, сердечные гликозиды, противозлептические ЛС, трициклические антидепрессанты, соли лития, некоторые антиаритмики, теофиллин. Для таких ЛС даже небольшое повышение концентрации в крови под действием другого ЛС может привести к серьезным нежелательным лекарственным реакциям, вплоть до развития интоксикации. Особенно часто опасные взаимодействия ЛС возникают, если применяется высшая терапевтическая доза ЛС с узким терапевтическим диапазоном. С целью повышения безопасности фармакотерапии ЛС с узким терапевтическим диапазоном следует использовать постоянный контроль за их равновесной концентрацией (терапевтический лекарственный мониторинг, drug-мониторинг). Так, хорошо разработан терапевтический лекарственный мониторинг для гентамицина, ванкомицина и др. [6].

Фармакогенетические факторы

На сегодняшний день известно существование межиндивидуальных различий в фармакологическом ответе на некоторые ЛС, которые связаны с генетически обусловленными изменениями фармакокинетики и фармакодинамики [28]. В основе этих изменений лежат спонтанно возникающие и передающиеся из поколения в поколение мутации генов белков, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику ЛС. Это процесс получил название генетического полиморфизма. Наибольшее клиническое значение имеет генетический полиморфизм метаболизма ЛС. Носители «медленных» аллелей изоферментов цитохрома P-450 2D6, 2C9, 2C19 являются «медленными метаболиторами» ЛС-субстратов, соответствующих изоферментов [7]. Очевидно, что именно у этой категории больных имеется высокий риск возникновения нежелательных лекарственных реакций взаимодействия ЛС — субстратов данных изоферментов с другими препаратами. По-видимому, в будущем для предупреждения таких потенциально опасных взаимодействий ЛС станут использоваться методы генотипирования (выявление мутантных аллелей методом ПЦР).

6.4.4. Фармацевтическое взаимодействие

Помимо фармакокинетического взаимодействия химиопрепаратов следует учитывать возможность их физико-химической (фармацевтической) несовместимости, что, однако, не является противопоказанием к их комбинированному назначению (вводятся в разных шприцах и капельницах) [5].

- Несовместимы в одних растворах следующие препараты:
- пенициллины с витаминами С, группы В, гентамицином;
 - ампициллин и метициллин с гидрокортизоном;
 - карбенициллин с канамицином, колистином, гентамицином;
 - тетрациклины с сульфаниламидами, гидрокортизоном, солями кальция, бикарбонатом натрия;
 - гентамицин с пенициллинами;
 - все антибиотики с гепарином [5, 13].

Лучшее правило — всегда вводить антибиотики отдельно и не нарушать рекомендаций фирм-производителей антимикробных ЛС о применении растворителей при использовании антимикробных ЛС.

Таким образом, знание основных механизмов взаимодействия антимикробных ЛС, учет факторов риска опасных взаимодействий при проведении фармакотерапии, а также четко отлаженная система информирования о клинически значимых взаимодействиях позволяют повысить эффективность и безопасность проводимой антимикробной фармакотерапии.

Клинически значимое взаимодействие антимикробных лекарственных средств представлено в приложении I-4.

Литература

1. *Базисная и клиническая фармакология* / Под ред. Бертрама Г. Катцунга. — М.: Бином, 1998.
2. *Балткэйс Я. Я., Фатеев В. А.* Взаимодействие лекарственных веществ (фармакотерапевтические аспекты). — М.: Медицина, 1991.
3. *Белоусов Ю. Б., Леонова М. В.* Введение в клиническую фармакологию. — М.: МИА, 2002.
4. *Зимушко Е. И., Белозеров Е. И.* Медикоментозные осложнения. — СПб.: Питер, 2001.
5. *Взаимодействие* лекарств и эффективность фармакотерапии / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова, И. А. Зупанец, В. Н. Хоменко; Под ред. И. М. Перцева. — М.: Изд-во «Мегаполис», 2001. — 784 с.
6. *Кукес В. Г., Стародубцев А. К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.
7. *Кукес В. Г., Фисенко В. П. и др.* Метаболизм лекарственных препаратов. — М.: Палея-М, 2001.
8. *Купраш Л. П., Егоров В. В., Джемайло В. И.* Лекарства и пища. — М., 2002.
9. *Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии* / Под ред. Ю. Б. Белоусова, М. В. Леоновой. — М.: Бионика, 2002.
10. *Страчунский Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н.* Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. — М., 2002.
11. *Benet L. Z., Oie S., Schwartz J. B.* Design and optimization of dosage

- regimens: pharmacokinetic data. — In: Hardman J. G., Limbird L. E., Molinoff P. B., Ruddon R. W., Gilman A. G., ed. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. — 9th ed. — New York: McGraw-Hil, 1996. — P. 1707—1792.
12. *Cupp M. J., Tracy T. S.* Role of the cytochrome P4503A subfamily in drug interactions // *US Pharmacist.* — 1997. — Jan — HS9-21.
 13. *Fromm M. F., Busse D., Kroemer H. K., Eichelbaum M.* Differential induction of prehepatic and hepatic metabolism of verapamil by rifampin // *Hepatology.* — 1996. — Vol. 24. — P. 796—801.
 14. *Gillum J. G., Israel D. S., Polk R. E.* Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents // *Clin. Pharmacokinet.* — 1993. — Vol. 25 (6). — P. 450—482.
 15. *Gradelski E., Kolek B., Bonner D. P. et al.* Activity of gatifloxacin and ciprofloxacin in combination with other antimicrobial agents // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2001. — Vol. 17 (2). — P. 103—107.
 16. *Greiner B., Eichelbaum M., Fritz P. et al.* The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104. — P. 147—153.
 17. *Guengerich F. P.* Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 1999. — Vol. 39. — P. 1—17.
 18. *Honig P. K., Woosley R. L., Zamani K. et al.* Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1992. — Vol. 52. — P. 231—238.
 19. *Johnson J. A., Bootman J. L.* Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model // *Arch. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 155 (18). — P. 1949—1956.
 20. *Kim R. B.* Organic anion-transporting polypeptide (OATP) transporter family and drug disposition // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 33, Suppl. 2. — P. 1—5.
 21. *MacKichan J. J.* Protein binding drug displacement interactions fact or fiction? // *Clin. Pharmacokinet.* — 1989. — Vol. 16. — P. 65—73.
 22. *Michalets E. L.* Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions // *Pharmacotherapy.* — 1998. — Vol. 18. — P. 84—112.
 23. *Niki Y., Hashiguchi K., Okimoto N., Soejima R.* Quinolone antimicrobial agents and theophylline // *Chest.* — 1992. — Vol. 101. — P. 881.
 24. *Lumholtz B., Siersbaek-Nielsen K., Skovsted L. et al.* Sulfamethizole-induced inhibition of diphenylhydantoin, tolbutamide, and warfarin metabolism // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1975. — Vol. 17. — P. 731—734.
 25. *Metabolic drug interactions / Eds Rene H. Levy et al.* — Philadelphia, 2000.
 26. *Page C., Curtis M., Sutter M. et al.* *Pharmacology.* — Edinburgh: Mosby, 2002.
 27. *Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A.* Pharmacokinetic drug interactions of macrolides // *Clin. Pharmacokinet.* — 1992. — Vol. 23. — P. 106—131.
 28. *Pharmacogenomics / Ed. by M. A. Rothstein.* — Edinburgh, 2003.
 29. *Quinn D. I., Day R. O.* Drug interactions of clinical importance: an updated guide // *Drug. Saf.* — 1995. — Vol. 12 (6). — P. 393—452.
 30. *Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Moore P. K.* *Pharmacology.* — Edinburgh, 2003.

31. *Rolan P. E.* Plasma protein binding displacement interactions — why are they still regarded as clinically important? // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 37. — P. 125—128.
32. *Sansom L. N., Evans A. M.* What is the true clinical significance of plasma protein binding displacement interactions? // *Drug. Saf.* — 1995. — Vol. 12. — P. 227—233.
33. *Sweeney M. T., Zurenko G. E.* In vitro activities of linezolid combined with other antimicrobial agents against Staphylococci, Enterococci, Pneumococci, and selected gram-negative organisms // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47 (6). — P. 1902—1906.
34. *Sweet D. H., Bush K. T., Nigam S. K.* The organic anion transporter family: from physiology to ontogeny and the clinic // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2001. — Vol. 281 (2). — P. F197—205.
35. *Thummel K. E., Shen D. D.* Design and optimization of dosage regimens: pharmacokinetic data. — In: *Hardman J. G., Limbird L. E., editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* — 10th ed. — New York: McGraw-Hill, 2001. — P. 1924—2023.
36. *Winter M. E.* Basic clinical pharmacokinetics. — 3rd ed. — Vancouver (WA): Applied Therapeutics, 1994. — P. 313—316.
37. *MacKichan J. J.* Protein binding drug displacement interactions fact or fiction? // *Clin. Pharmacokinet.* — 1989. — Vol. 16. — P. 65—73.
38. *Lumholtz B., Siersbaek-Nielsen K., Skovsted L. et al.* Sulfamethizole-induced inhibition of diphenylhydantoin, tolbutamide, and warfarin metabolism // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1975. — Vol. 17. — P. 731—734.

6.5. Нежелательные лекарственные реакции (побочное действие) АБП

Выбор антибиотика проводится с учетом риска развития нежелательных реакций. При наличии патологии органа или системы антибиотик с аналогичной направленностью нежелательных реакций (особенно органотоксических эффектов) выбирать нежелательно. При отсутствии возможности отказаться от применения антибиотика (несмотря на высокий риск побочных эффектов) необходимо обеспечить безопасный режим дозирования (например, снижение дозы при почечной недостаточности) и контроль за всеми прогнозируемыми нежелательными реакциями (обеспечение программы динамического контроля безопасности).

Наиболее распространенные побочные эффекты антими-
кробных ЛС представлены в табл. 6.25.

Таблица 6.25. Основные побочные эффекты антими-
кробных ЛС

Группы препаратов	Нежелательные эффекты
Пенициллины	Аллергические реакции (в том числе анафилактический шок) Реакция Яриша—Геркстеймера (инфекционно-токсический шок)

Группы препаратов	Нежелательные эффекты
Цефалоспорины	Аллергические реакции (в том числе анафилактический шок) Гематологические реакции (анемия, лейкопения) Нарушение функции печени (гипопротромбинемия, трансфераземия) Нефротоксичность
Аминогликозиды	Ототоксичность (нарушение функции вестибулярного и кохлеарного аппаратов) Нефротоксичность Нейромышечная блокада
Хинолоны, фторхинолоны	Гематологические реакции (цитопения, гемолитическая анемия) Гепатотоксичность Влияние на ЦНС (повышение судорожного порога, нарушение сна, головные боли, головокружение)
Тетрациклины	Гепатотоксичность Нефротоксичность Диспептические расстройства Дисбактериоз Гематологические изменения и вазопатия у детей до 8-летнего возраста
Макролиды	Диспептические явления (стимуляция моторики ЖКТ) Гепатотоксичность
Линкозамиды	Диспептические расстройства Псевдомембранозный колит Гепатотоксичность Нефротоксичность
Полимиксины	Выраженная нефротоксичность Нейротоксичность Нервно-мышечная блокада Тромбоцитопения Гипокальциемия Гипокалиемия
Гликопептиды (ванкомицин)	Аллергические реакции Панцитопения Ототоксичность Нефротоксичность Гепатотоксичность Флебиты, тромбфлебиты
Хлорамфеникол, рифампицин	Гепатотоксичность Гематотоксичность (гемолитическая анемия, тромбоцитопения)
Рифампицин	Гепатотоксичность Гематоксичность (гемолитическая анемия, тромбоцитопения)

Побочные эффекты могут быть связаны с гиперчувствительностью (аллергические реакции, интерстициальный нефрит, васкулит, лихорадка), токсическим действием (нефротоксичность, гепатотоксичность, ототоксичность, в том числе эмбриотоксическое действие, нейротоксичность); могут проявляться желудочно-кишечными реакциями, геморрагическим синдромом, флебитом, электролитными нарушениями; могут быть связаны с изменением толерантности к алкоголю, могут быть обусловлены подавлением сапрофитной микрофлоры (дисбактериоз, суперинфекция), что в свою очередь может способствовать развитию вторичных инфекций, гипо- и авитаминозов. Возможно при применении антибиотиков развитие тяжелого осложнения — реакции массивного бактериолиза.

Аллергические реакции (немедленные — до 30 мин, быстрые — 1-48 ч, отсроченные — более 48 ч) могут развиваться при применении любых противомикробных препаратов, но наиболее часто наблюдаются на фоне лечения β-лактамами антибиотиками и сульфаниламидами. Их возникновение не связано с фармакологическим эффектом и не зависит от дозы препарата (хотя проявления аллергии могут усиливаться при повышении дозы). Для них характерно обязательное возникновение вновь после повторного назначения того же или близкого по химической структуре противомикробного средства (внутригрупповая перекрестная аллергическая чувствительность), при этом латентный период становится короче, а симптоматика более выраженной.

По частоте вызываемых аллергических реакций первое место занимают пенициллины, затем следуют стрептомицин, ванкомицин, амфотерицин В, сульфаниламиды. Гораздо реже аллергические побочные эффекты вызывают тетрациклины, нитрофураны, оксихинолины, фторхинолоны, рифампицин. В отличие от β-лактамов аллергические реакции на макролиды встречаются крайне редко. Анафилактические реакции на эритромицин развиваются в 1 случае на 1 млн больных, а при применении новых макролидов — еще реже. Аллергические реакции возникают у детей чаще при сопутствующей вирусной инфекции (0.5 % случаев).

6.5.1. Разновидности аллергических реакций

1. Анафилактический шок, ангионевротический отек, повышение температуры тела аллергического генеза, артралгии, спленомегалия, эозинофилия.

2. Аутоиммунная цитопения — тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз (чаще при назначении хлорамфеникола, стрептомицина, тетрациклина, сульфаниламидов).

3. Поражение кожи и слизистых оброчеч (в том числе крапивница), фотодерматозы (тетрациклины, сульфаниламиды, налидиксовая кислота, гризеофульвин, фторхинолоны).

4. Поражение дыхательных путей (риниты, трахеиты, бронхиты, синуситы, бронхоспазм, чаще при ингаляции пенициллинов и стрептомицина).

5. Поражения сосудов и миокарда (миокардит, периартериит, панартериит, васкулит) при приеме пенициллина и хлорамфеникола.

6. Поражение нервной системы: полиневриты, невриты, плекситы, радикулиты (при приеме пенициллинов, стрептомицина, хлорамфеникола).

7. Поражения почек (интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, нефротический синдром): аминогликозиды, пенициллины, бацитрацин, хлорамфеникол, полимиксин и др.

Для профилактики аллергических осложнений необходим тщательный сбор аллергологического анамнеза. При наличии в прошлом аллергических реакций на антибиотик недопустимо назначение препаратов той же группы.

При выборе антимикробных ЛС следует учитывать риск развития перекрестных аллергических реакций к препаратам той же группы, возможность перекрестных аллергических реакций между группами. Это, прежде всего, касается β -лактамов антибиотиков.

Следует обратить внимание на противопоказанность проведения кожных проб (кожное тестирование) для выявления повышенной чувствительности к противомикробным препаратам, прежде всего с позиций их опасности (риск развития анафилактического шока на пробную кожную дозу) и в связи с их сомнительной информативностью.

После первого введения препарата целесообразно наблюдение за больным в течение 10-30 мин. Перспективным для оценки риска развития аллергических реакций немедленного типа являются иммунологические методы определения в сыворотке крови специфического к антибиотику IgE.

Идиосинкразия — это генетически обусловленная патологическая реакция на определенный лекарственный препарат. Идиосинкразия в своей основе имеет наследственные дефекты ферментных систем. Встречается идиосинкразия реже, чем аллергия. Примером идиосинкразии является реакция, возникающая при лечении сульфаниламидами больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). У детей раннего возраста лечение левомецетином может привести к развитию на 2-9-й день к развитию осложнения синдрома Грея, для которого характерны метеоризм, диарея, рвота, цианоз и в дальнейшем расстройство кровообращения, приводящее к смерти. Это обусловлено недостатком в организме детей раннего возраста глюкуронилтрансферазы и с нарушением в свя-

зи с этим элиминации левомицетина, что вызывает интоксикацию. Поэтому левомицетин не применяется у детей раннего возраста.

6.5.2. Токсические реакции

Токсические реакции возникают чаще аллергических; их клинические проявления находятся в прямой зависимости от дозы, пути введения, длительности лечения, особенностей взаимодействия с другими ЛС.

Нейротоксические реакции

Поражение слухового нерва наиболее характерно для аминогликозидов. По уменьшению частоты развития данного осложнения препараты можно расположить в следующем порядке: мономицин > канамицин > неомицин > стрептомицин. Наименее выражен этот побочный эффект у нетилмицина. Ототоксическое действие может проявиться даже при местном применении аминогликозидов (особенно у больных с нарушенными функциями почек). Применение стрептомицина во время беременности может привести к врожденной глухоте. Нарушение слуха может прогрессировать и после отмены препарата. Противопоказано сочетание нескольких аминогликозидов, а также аминогликозидов с другими препаратами, вызывающими нарушение слуха, например салицилатами, хинином, этакриновой кислотой, фуросемидом. Нельзя повторно назначать аминогликозиды ранее 10-12 дней после окончания курса лечения препаратом этой группы. Во время лечения показано проведение аудиограммы. Лучше не назначать аминогликозиды больным старше 60 лет.

Поражение вестибулярного аппарата вызывают стрептомицин, канамицин, неомицин, гентамицин. Очень редко при применении макролидов возникает снижение слуха, причем чаще всего потеря слуха наблюдается у пациентов с нарушенной функцией почек, получавших эритромицин, и ВИЧ-инфицированных больных с диссеминированной инфекцией *Mycobacterium avium*, получавших комбинированную терапию азитромицином и этамбутолом. Неврологические расстройства в виде головной боли, головокружения, бессонницы при лечении макролидами встречаются у 0.2-1.3 % больных.

Поражение зрительного нерва возможно при приеме стрептомицина, хлорамфеникола, циклосерина, полимиксина В, налидиксовой кислоты. Нарушение зрения могут вызывать изониазид, этамбутол, этионамид.

Полиневрит, эпилептиформные припадки могут вызвать стрептомицин, метронидазол, полимиксин, амфотерицин В,

цикloserин, хлорамфеникол, сульфаниламиды, нитрофураны, оксихинолин, налидиксовая кислота, фторхинолоны, канамицин, гризеофульвин, изониазид, этамбутол.

Головокружение, головные боли, нарушение сна — фторхинолоны. Парестезии, головная боль, головокружение, атаксия возможны при приеме полимиксина, стрептомицина, цикloserина, амфотерицина В.

Особенно часто прямое нейротоксическое действие (галлюцинации, эпилептиформные припадки, судороги и мышечный гипертонус) возникает при интравенном введении бензилпенициллина, стрептомицина, хлорамфеникола.

Развитие нервно-мышечной блокады, паралич дыхания, коллапс могут быть обусловлены полимиксином В (часто), аминогликозидами, линкомицином (при быстром введении больших доз выше 200 мг/кг внутривенно), клиндамицином.

Снижение АД, головокружение, тахикардия могут появиться при внутривенном введении морфоциклина, фторхинолонов.

Нарушение вкуса возможно при применении ампициллина, метронидазола, тетрациклина, судороги — при применении азтреонама, имипенем/циластатина, метронидазола, хинолонов, больших доз бензилпенициллина.

Нефротоксичность (снижение функции почек с увеличением концентрации в крови мочевины, креатинина) наиболее часто проявляется на фоне применения аминогликозидов иванкомицина; нефротоксичность может встречаться при применении полипептидных антибиотиков (полимиксин, бацитрацин), цефалоспоринов — цефалотина, цефалексина (цефамандол может вызывать глюкозурию), амфотерицина В, рифампицина, гризеофульвина, сульфаниламидов, редко — при применении нистатина, налидиксовой кислоты, ампициллина, цефалоспоринов III-IV поколения, тетрациклинов и др.

Предрасполагающими факторами являются: пожилой возраст, артериальная гипотензия, гиповолемия, заболевание печени, предшествующее лечение аминогликозидами, сочетание некоторых лекарств (например, аминогликозидов, цефалоспоринов, ампициллина с петлевыми диуретиками — фуросемид, этакриновая кислота).

Риск развития осложнений увеличивается при нарушении выделительной функции почек. Как правило, поражения почек обратимы в ближайшие 2-3 дня после отмены препаратов.

Интерстициальный нефрит (симптомы: гематурия, протеинурия, лихорадка, сыпь, эозинофилия в крови и моче, нарушение функции почек) чаще вызывается полусинтетическими пенициллинами (оксациллин).

Поражение гепатобилиарной системы

Медикаментозное поражение печени является причиной 2 % желтух, но характеризуется большой вероятностью неблагоприятных исходов. В настоящее время насчитывается свыше 1000 лекарственных препаратов, способных вызывать лекарственный гепатит. Чаще всего лекарственное поражение печени развивается при лечении несколькими препаратами или при повторном курсе терапии и не всегда зависит от длительности лечения. Возникновение лекарственных гепатитов связывают с неспецифическими гиперергическими реакциями организма. Патологический процесс складывается из расстройства секреции и экскреции желчи и иммунологической реакции мезенхимы. Гепатотоксические эффекты могут проявляться в двух формах — холестаза и гепатита. Они развиваются на фоне применения противотуберкулезных средств, оксациллина, азтреонама, тетрациклинов, линкозамидов, сульфаниламидов.

Многие препараты, накапливающиеся в желчи в больших концентрациях, могут вызвать поражения печени: гепатомегалию, гипербилирубинемия (тетрациклины, сульфаниламиды), гепатиты (амфотерицин В). Реже эти осложнения могут быть обусловлены приемом полимиксина В, налидиксовой кислоты, линкомицина, нитрофуранов, хлорамфеникола, рифампицина, фторхинолонов, даже пенициллинов.

Макролиды в редких случаях вызывают холестатический гепатит, который протекает под маской острого холецистита. Чаще всего он развивается при лечении эритромицина эстолатом. Наряду с клиническими проявлениями гепатита у $2/3$ пациентов отмечают эозинофилию, гипербилирубинемия и увеличение активности щелочной фосфатазы (табл. 6.26).

Увеличение активности ферментов и содержания билирубина чаще выявляют при применении эритромицина. На фоне лечения карбенициллином и тикарциллином у 5-20 % пациентов также возможны увеличение содержания печеночных трансаминаз в крови и гипокалиемия. Рифампицин повышает содержание билирубина и активность аминотрансфераз в крови, что можно устранить без отмены препарата назначением метионина, пиридоксина. Жировая дистрофия печени иногда возникает на фоне высоких доз тетрациклинов.

Таблица 6.26. Нарушение функции печени при лечении макролидами, сводные данные — % (количество больных)

Показатели	Эритромицин	Кларитромицин	Азитромицин
Трансаминазы	4.2 (166)	0.4 (1101)	0.5 (598)
Щелочная фосфатаза	3.6 (166)	0.0 (1676)	0.5 (486)
Общий билирубин	1.8 (166)	0.09 (1074)	0.2 (489)

Даже при нормальной функции печени лечение препаратами, оказывающими гепатотоксическое действие, следует проводить на протяжении не более 7-10 дней. В большинстве случаев описанные изменения исчезают после отмены препаратов. Лицам старше 70 лет дозы этих препаратов снижают в 2-3 раза.

Токсическое действие на ЖКТ наблюдаются с различной частотой при применении практически всех антибактериальных препаратов, риск развития этого действия выше при приеме АМП внутрь. Токсический гастрит (тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, диарея, запор) наиболее часто вызывают тетрациклины, ампициллин, макролиды, гризефульвин, амфотерицин В, канамицин, фузидин, хиноксидин. Обычно эти побочные реакции не выражены, необходимости в отмене препарата не возникает. Реже встречаются стоматит, эзофагит (тетрациклины), металлический привкус во рту (метронидазол).

6.5.3. Биологическое действие

Основной особенностью НР антибиотиков является действие на нормальную микрофлору человека. Особенно «страдает» микрофлора полости рта, кишечника. В большинстве случаев при применении антибиотиков изменения количественного и качественного состава микрофлоры клинически не проявляются и не требуют коррекции. Однако в некоторых случаях может развиваться оральная или вагинальная кандидоз и антибиотико-ассоциированная диарея (ААД).

В кишечнике человека находится свыше 500 видов микробов, общее количество которых больше 1000, что на порядок выше общей численности клеточного состава человеческого организма. Имеющиеся сведения о микробной флоре кишечника дают основание предполагать, что мы имеем дело с системой, сопоставимой по значимости с другими системами организма. К сожалению, уникальные свойства микробов, населяющих кишечник человека, не всегда учитываются при назначении антибиотиков.

Можно выделить важнейшие физиологические функции кишечной микрофлоры.

1. Морфокинетическая (трофическая): продукты метаболизма микробов служат источником питания эпителиоцитов и стимулируют моторику кишечника.

2. Защитная: обеспечение колонизационной резистентности, формирование биопленки, предотвращающей адгезию чужеродных микробов, продукция лизоцима, органических и свободных желчных кислот, конкуренция за рецепторы и пищевые субстраты, увеличение скорости обновления клеток и др.

3. Пищеварительная: участие в метаболизме клетчатки и неусвоенных нутриентов.

4. Синтетическая: синтез холестерина, витаминов и других биологически активных веществ.

5. Иммуногенная: стимуляция синтеза иммуноглобулинов и иммунокомпетентных клеток.

6. Участие в патогенезе целого ряда патологических состояний и заболеваний (канцерогенез, ожирение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, аллергия, артриты, оксалатурия и мочекаменная болезнь, болезнь Альцгеймера и др.).

Антибактериальные препараты подавляют не только рост патогенных микроорганизмов, но и нормальную микрофлору кишечника. В результате размножаются сапрофитные микробы с высокой устойчивостью к лекарственным препаратам, приобретающие патогенные свойства. К ним относятся стафилококки, протей, дрожжевые грибы, энтерококки, синегнойная палочка, клебсиелла.

Одним из частых осложнений лечения антибиотиками является ААД (от 2 до 26 % пациентов, получавших антибиотикотерапию). Особенно часто ААД вызывают клиндамицин, линкомицин, ампициллин, пенициллин, цефалоспорины, тетрациклины, эритромицин. При этом способ назначения антибиотика особой роли не играет. Так, при приеме внутрь помимо влияния на микроорганизмы происходит местное воздействие антибиотика непосредственно на слизистую оболочку тонкой кишки. При парентеральном введении антибиотика действуют на микробиоценоз кишечника, выделяясь со слюной, желчью, секретами тонкой и толстой кишки.

Симптомы ААД у большинства больных обычно появляются во время лечения, а у 30 % — спустя 1-10 дней после его прекращения, что часто затрудняет диагностику.

Непосредственным этиологическим фактором ААД большинство исследователей считают клостридии, в частности *Clostridium difficile*. Среди взрослого населения уровень ее носительства низкий и достигает 2-3 %. Условиями размножения *Clostridium difficile* являются анаэробная среда и угнетение роста нормальной флоры кишечника. Клинические проявления ААД варьируют от легкой диареи до тяжелого псевдомембранозного колита (ПМК). ПМК — острое заболевание кишечника, развивающееся как осложнение антибактериальной терапии. Установлено, что его вызывает *Clostridium difficile*.

Основным симптомом ААД и ПМК является обильная водянистая диарея, началу которой предшествует назначение антибиотиков в течение нескольких дней (и до месяца). Затем появляются схваткообразные боли в животе, стихающие после стула. В тех случаях, когда повышается температура тела, в крови нарастает лейкоцитоз, а в кале также по-

являются лейкоциты, речь чаще всего идет о ПМК. После отмены антибиотика у некоторых больных симптоматика быстро исчезает. При ПМК, несмотря на прекращение антибактериальной терапии, в большинстве случаев частота стула продолжает нарастать, появляются гипогидратация и гипопротеинемия. В особо тяжелых случаях начало заболевания может быть внезапным. Быстро наступает обезвоживание. Развиваются токсическое расширение и перфорация толстой кишки. Очень редко может наблюдаться молниеносное течение ПМК, напоминающее холеру: обезвоживание развивается в течение нескольких часов и заканчивается летальным исходом. Диагноз ААД устанавливают на основании связи диареи с применением антибиотиков. Диагноз ПМК подтверждается бактериологическим исследованием кала и определением в нем токсина *Clostridium difficile*. Частота обнаружения токсина в кале больных с ААД не превышает 15 %. Отмечено, что у больных ААД повышение лейкоцитоза указывает на высокую вероятность развития ПМК, вызванного *Clostridium difficile*. Это объясняется тем, что токсин А, выделяемый *Clostridium difficile*, вызывает воспаление, секрецию жидкости, лихорадку и судороги [6].

Поэтому у всех больных с ААД, протекающей с интоксикацией и лейкоцитозом $15.800/\text{мм}^3$ и выше, следует связывать причину острой диареи с *Clostridium difficile*.

При изучении слизистой оболочки толстой кишки у больных с ААД чаще всего морфологические изменения отсутствуют. В более тяжелых случаях при эндоскопическом исследовании выявляют три типа изменений:

- 1) катаральное воспаление (отек и гиперемия) слизистой оболочки;
- 2) эрозивно-геморрагическое поражение;
- 3) псевдомембранозное поражение.

Эндоскопическая картина ПМК характеризуется наличием бляшковидных, лентовидных и сплошных «мембран», мягких, но плотно спаянных со слизистой оболочкой. Изменения наиболее выражены в дистальных отделах ободочной и прямой кишки. Слизистая оболочка отечна, но не изъязвлена. При биопсии и гистологическом исследовании обнаруживают субэпителиальный отек с круглоклеточной инфильтрацией собственной пластинки, капиллярные стазы с выходом эритроцитов за пределы сосудов. На стадии образования псевдомембран под поверхностным эпителием слизистой оболочки образуются экссудативные инфильтраты. Эпителиальный слой приподнимается и местами отсутствует, оголенные места слизистой оболочки прикрыты лишь слущенным эпителием. В поздних стадиях болезни эти участки могут занимать большие сегменты кишки.

Дифференциальный диагноз

Связь диареи с антибактериальной терапией обычно не создает трудностей в диагностике ААД. Но в тяжелых (фатальных) случаях клиническая картина ПМК может очень напоминать холеру, или фульминантную форму язвенного колита, или болезнь Крона. Однако для последних характерна более или менее выраженная кровавая диарея, не характерная для ПМК. Тем не менее возможность развития эрозивно-геморрагических изменений слизистой оболочки при ААД не исключает появления кровянистых выделений из прямой кишки у некоторых больных, что может создавать дополнительные дифференциально-диагностические трудности.

Лечение

Этиотропной терапией ААД и ПМК, вызванных *Clostridium difficile*, считается назначение ванкомицина и метронидазола. Прежде всего отменяют антибиотик, вызвавший заболевание. Назначают ванкомицин по 125 мг внутрь 4 раза в сутки, при необходимости доза может быть увеличена до 500 мг 4 раза в сутки. Лечение продолжают в течение 7-10 сут. Эффективен также метронидазол в дозе 500 мг внутрь 2 раза в сутки. Применяют, кроме того, бацитрацин по 25 000 МЕ внутрь 4 раза в сутки. Лечение проводят в течение 7-10 сут. Бацитрацин почти не всасывается, в связи с чем в толстой кишке можно создать более высокую концентрацию препарата. При обезвоживании применяют адекватную инфузионную терапию для коррекции водно-электролитного баланса. Для связывания токсина применяют холестирамин.

Недавно появились сообщения о возможности лечения острой диареи, ассоциированной с антибактериальной терапией, большими дозами пробиотиков. Клиническое улучшение обычно наступало через несколько дней после начала бактериальной терапии. Бактерицидная природа фекальной флоры обеспечивает выздоровление более 95 % больных с диареей, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Она предупреждает появление хронической клостридиальной или другой инфекции, которая может вызвать у части больных хронические желудочно-кишечные нарушения (например, запор, воспалительные и функциональные заболевания кишечника). Так, показано, что запор может быть устранен ванкомицином и назначением бактериальных препаратов. Бактериальную терапию при ААД, ПМК и острых кишечных инфекциях следует начинать как можно раньше, не дожидаясь бактериологического подтверждения точного диагноза.

С целью профилактики ААД и ПМК назначение антибиотиков следует осуществлять только по строгим показаниям,

своевременно прекращать антибактериальную терапию по достижении клинического эффекта и немедленно отменять препарат при появлении диареи и других симптомов ПМК. Суперинфекция проявляется чрезмерным ростом условно-патогенной микрофлоры, устойчивой к данному препарату (на фоне подавления нормальной микрофлоры).

Одной из разновидностей суперинфекции является часто возникающий кандидоз (кожи, слизистых оболочек, внутренних органов). У истощенных больных и больных с хроническими заболеваниями кандидоз может приобрести системное течение и обусловить летальный исход. Решение об отмене антибактериальных средств принимают строго индивидуально в зависимости от тяжести основного процесса, выраженности и распространенности кандидоза (обнаружение мицелия при микроскопии нативных препаратов мочи, мокроты, эксудатов, увеличение количества мицелиальных элементов при повторных обследованиях, появление клинических признаков висцеральных поражений).

Гиповитаминозы. Витамины В₂, В₆, В₁₂, РР, пантотеновая кислота вырабатываются кишечной микрофлорой, которая может быть подавлена при пероральном приеме антибиотиков широкого спектра действия. Гиповитаминозы проявляются ухудшением общего состояния, анорексией, поражением кожи и слизистых оболочек, неврологическими расстройствами.

Иммунодепрессивное действие. Говоря о НР антибиотиков, следует подчеркнуть, что широко распространенное мнение о способности этих препаратов угнетать иммунитет является серьезным заблуждением. Все препараты, способные вызвать иммуносупрессию у человека, отсеиваются еще на стадии доклинических исследований. Более того, ряд АМП способны стимулировать определенные звенья иммунной реакции (макролиды, линкозамиды, фторхинолоны и др.).

Суббактериостатические концентрации практически всех антибиотиков уменьшают антигенную и иммунизирующую активность микроорганизмов.

Гентамицин снижает количество иммунокомпетентных клеток в селезенке и титр агглютининов в сыворотке крови (иммунодепрессивный эффект), поэтому при его применении, особенно для лечения сепсиса, целесообразно назначить иммунокорректоры. Хлорамфеникол подавляет образование антител.

6.5.4. Гематологические НР

Геморрагический синдром характерен для цефалоспоринов II-III поколения, имеющих в своей основе N-метилтиотетразольное кольцо (цефамандол, цефотетан, цефоперазон, нару-

шают всасывание витамина К в кишечнике). Антисинегнойные пенициллины (карбенициллин, тикарциллин, уреидопенициллины) нарушают функцию мембран тромбоцитов. Бензилпенициллин, карбенициллин, тикарциллин в 1-2 % случаев за счет снижения агрегации тромбоцитов могут вызывать кровоточивость (подобно ацетилсалициловой кислоте). Кожные реакции и лихорадка (аллергического генеза) встречаются в 2-4 % случаев применения пенициллинов, наиболее часто — при лечении ампициллином (4-18 %).

Нейтропения/агранулоцитоз в единичных случаях возникает при применении антисинегнойных пенициллинов, нитрофуранов, сульфаниламидов, рифампицина, чаще при применении хлорамфеникола.

Апластическая анемия наиболее часто наблюдается при применении хлорамфеникола и характеризуется нарушением функции костного мозга с развитием лейкопении, тромбоцитопении, анемии.

Гемолиз эритроцитов может развиваться под действием различных противомикробных препаратов: β-лактамных антибиотиков, ко-тримаксозола и триметоприма (аутоиммунный гемолиз); на фоне наследственного дефицита в эритроцитах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — при применении сульфаниламидов, нитрофуранов, фторхинолонов, ко-тримоксазола и рифампицина.

6.5.5. Флебиты

Флебиты могут возникнуть при внутривенном применении практически всех противомикробных средств, но чаще (в порядке убывания) при инфузиях монобактамов, тетрациклинов, ванкомицина, полимиксина, цефалоспоринов. При увеличении разовой дозы эритромицина (до 1 г) или быстром введении (менее 30 мин) усиливается раздражающее действие антибиотика на стенку сосуда и повышается риск возникновения флебита.

6.5.6. Реакция массивного бактериолиза

Реакция массивного бактериолиза (реакция Яриша—Геркгеймера) — терапевтический шок. Развивается быстро, обычно в начале лечения при введении антибиотиков в больших дозах. Массивный бактериолиз проявляется потрясающим ознобом, лихорадкой, тахикардией, проливным потом, диареей. В тяжелых случаях может понизиться температура тела; возможны развитие коллаптоидной реакции, потеря сознания, олигурия и анурия. Указанную реакцию наблюдают при лечении

брюшного тифа, коклюша, сифилиса, бруцеллеза, лептоспироза.

Образование эндотоксинов характерно для сальмонелл, шигелл, бруцелл, кишечной палочки, синегнойной палочки, протей, возбудителя коклюша, пастерелл, спирохет, микобактерий.

Известны случаи токсического влияния хлорамфеникола на функцию надпочечников.

6.5.7. Нарушение толерантности к этанолу

Нарушение толерантности к этанолу развивается при применении метронидазола, хлорамфеникола и цефалоспоринов II-III поколения, имеющих в своей структуре метилтиотетразольное кольцо (применение цефамандола, цефоперазона, цефотетана, цефметазола на фоне потребления алкоголя вызывает тошноту, рвоту, головокружение, головную боль, гипотензию, потливость). Тетурамовый эффект отмечается при совместном применении нитрофуранов с этанолом [47].

6.5.8. Фоточувствительность

Фоточувствительность может наблюдаться при применении фторхинолонов, реже тетрациклинов, сульфаниламидов; проявляется потемнением кожи на открытых участках тела под воздействием солнечных лучей (вплоть до ожогов), развитием крапивницы.

6.5.9. Побочные явления комплексной природы

Побочные явления комплексной природы (аллергические, токсические, дисбактериоз, гиповитаминоз, суперинфекции, нарушение синтеза белка):

- колоаноректальный синдром: колит, проктит, анусопрурит, болезненные дефекации, тенезмы, слизисто-кровянистые испражнения. Часто возникают при лечении тетрациклином, реже — левомицетином и эритромицином. Симптомы появляются в первые 4-5 дней лечения;
- генито-аноректальный синдром — зуд кожных покровов и слизистых оболочек половых органов, переходящий в баланит или вульвовагинит.

Эмбриотоксическое действие антибиотиков (см. раздел 6.6. — «Применение антибактериальных препаратов при беременности и кормлении грудью»).

6.6. Применение антибактериальных препаратов при беременности и в период лактации

Широкое использование ЛС для фармакотерапии беременных в настоящее время является объективной реальностью, определяемой снижением уровня здоровья женщин детородного возраста и все большим «старением» первородящих. К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о том, что многие ЛС могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденных. Сложность этой проблемы во многом определяется тем, что ЛС могут воздействовать как на процессы формирования и функционирования половых клеток, так и на сам многоступенчатый процесс беременности (оплодотворение, имплантация, эмбриогенез, фетогенез). Несмотря на то, что ни одно ЛС не внедряется в клинику без экспериментальной оценки его тератогенности, не менее 5 % всех врожденных аномалий можно отнести на счет ЛС. Связано это с тем, что тератогенные эффекты ЛС у человека трудно предсказать на основании результатов, полученных в экспериментах на животных. В настоящее время около 60-80 % беременных женщин принимают ЛС по поводу различных нарушений соматического или психического состояния (анальгетики, антибиотики, спазмолитики, седативные средства, диуретики, антациды, антигистаминные, отхаркивающие, противорвотные ЛС). В среднем беременная женщина принимает 4 ЛС.

ЛС могут оказывать влияние на плод на всех сроках беременности, но больше всего достоверных данных получено при изучении их влияния в период органогенеза (18-55 дней) и в период роста и развития плода (свыше 56 дней). Существует очень много ЛС, которые потенциально опасны с точки зрения тератогенеза, и их действие может проявляться при наличии определенных факторов. В связи с этим при назначении ЛС женщинам в период беременности очень важно серьезно относиться к оценке соотношения пользы и риска назначаемого ЛС. Не менее важным является также исключение беременности при назначении ЛС с тератогенными свойствами. Основываясь на данных, полученных на людях и, в большей степени, на животных, ЛС в настоящее время классифицируются по степени риска для плода на категории от А (безопасные) до D (противопоказанные в период беременности) (табл. 6.27). Выделяют также категорию X, куда входят ЛС, абсолютно противопоказанные беременным женщинам. Доказано, что ЛС категории X не обладают достаточным терапевтическим эффектом у женщин и риск их применения превышает пользу. ЛС, относящиеся к категории D, оказывают необходимое терапевтическое действие, но предпочтение в определенных ситуациях следует отдать другим ЛС со сходными фармакологическими

Таблица 6.27. Категории лекарственных средств для использования в период беременности

Категория	Характеристика
А	Отсутствие риска для плода — в результате адекватных строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместре беременности и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах
В	Изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено
С	Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск
D	Имеются убедительные доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, однако ожидаемая польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдать его использование, несмотря на возможный риск
Х	Испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике; безусловно опасное для плода средство, причем негативное воздействие этого ЛС на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери

свойствами, и только в редких, чрезвычайных обстоятельствах ЛС этой категории могут быть назначены беременным.

Критические периоды беременности. Во внутриутробном развитии выделяют критические периоды, отличающиеся повышенной чувствительностью к различным факторам внешней среды, в том числе и к ЛС.

Период предимплантационного развития амниона (1-я неделя беременности), особенно в его конце. В этом периоде отмечается максимальный риск эмбриотоксического действия ЛС, проявляющегося чаще всего в гибели зародыша до установления беременности.

Стадия эмбриогенеза (включающая периоды имплантации, а также органогенеза и плацентации), заканчивающаяся обычно к 3-4 мес беременности. Неблагоприятное действие ЛС проявляется тератогенностью и эмбриотоксичностью. В период органогенеза и плацентации наиболее чувствительной фазой развития являются первые 3-6 нед после зачатия (период закладки органов эмбриона). Критические периоды пора-

жения разных органов отличаются из-за временных различий в их дифференцировке. Тератогенное действие ЛС в этот период практически не отмечается.

Период непосредственно перед родами, когда ЛС, назначаемые роженице, могут изменять течение родов и снижать адаптацию новорожденного к новым условиям существования.

6.6.1. Особенности фармакокинетики лекарственных средств у беременных женщин

Особенности всасывания ЛС

Во время беременности сократительная активность желудка и объем желудочной секреции снижаются. ЛС, имеющие низкую растворимость, всасывается замедленно. В то же время всасываемость других ЛС может нарастать в результате увеличения времени нахождения в кишечнике в связи со снижением его моторики. Индивидуальные различия в абсорбции ЛС у беременных зависят от срока беременности, от состояния системы кровообращения, ЖКТ и физико-химических свойств ЛС.

Особенности распределения, связь с белками ЛС

Во время беременности отмечается увеличение объема циркулирующей крови, почечной фильтрации, активности печеночных ферментов. Все это в определенной мере влияет на объем распределения ЛС, интенсивность процессов метаболизма и элиминации. Увеличение объема внеклеточной жидкости, массы циркулирующей крови, почечного кровотока и гломерулярной фильтрации у беременной, а также поступление ЛС в плод и амниотическую жидкость приводят к тому, что плазменная концентрация некоторых ЛС в крови беременных женщин (по сравнению с не беременными) снижается.

Во время беременности и в ранний послеродовой период (с 15-1 недели беременности и до 2 нед после родов) отмечается снижение процента связывания ЛС с белками крови, прежде всего с альбуминами.

Снижение процента связывания с белками приводит к тому, что концентрация свободной фракции ЛС значительно повышается.

Особенности метаболизма ЛС

Во время беременности отмечается изменение активности многих печеночных ферментов, ответственных за метаболизм ЛС. Эстрогены снижают, а прогестины увеличивают концен-

трацию изофермента цитохрома P-450 3A4. Доказано снижение активности N-деметилазы и глюкуронилтрансферазы при беременности.

На интенсивность печеночного метаболизма оказывает влияние и увеличение соотношения величины сердечного выброса и печеночного кровотока.

Особенности выведения ЛС

У беременных отмечаются увеличение скорости клубочковой фильтрации и возрастание реабсорбции в канальцах почек. В поздние сроки беременности на скорость почечной элиминации существенное влияние оказывает положение тела. Патологически протекающая беременность вносит дополнительные изменения в кинетику ЛС.

6.6.2. Применение антимикробных ЛС у беременных

У плода повышен риск развития токсических реакций на антибиотики. Так, тетрациклин в больших дозах, применяемый в поздние сроки беременности, может вызвать острую желтую дистрофию печени (особенно при парентеральном введении). Тетрациклины даже в небольших дозах (концентрация в пупочных сосудах около 50-60 % от содержания в крови матери) в поздний период беременности могут вызвать окрашивание зубов плода, их гипоплазию, а также замедленное развитие костного скелета. Пенициллины (особенно полусинтетические) и цефалоспорины также проникают через плаценту, создавая в тканях плода терапевтическую концентрацию (токсических эффектов при этом обычно не наблюдается). Способность полусинтетических пенициллинов проникать через плацентарный барьер находится в обратной зависимости от их способности связываться с белками плазмы. Стрептомицин быстро проходит через плаценту (концентрация его в крови плода около 50 %), может приводить к различным поражениям нервной системы (в том числе органа слуха), микромиелии, различным нарушениям строения костей. Не следует использовать в последнем триместре беременности сульфаниламиды (особенно ЛС длительного действия), способные интенсивно связываться с белками, вытеснять билирубин из связи с белком и вызывать желтуху новорожденных. Кроме того, они (а также нитрофураны) могут вызывать гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Ко-тримоксазол при беременности также не рекомендуют использовать из-за возможности нарушения обмена фолиевой кислоты в организме матери и ребенка. Метронидазол не применяют в I триместре беременности из-за высокого риска эмбриотоксического действия.

6.6.3. Применение АМП в период лактации

Большинство АМП, принимаемых кормящей матерью, выделяются с молоком. При использовании ЛС с узким терапевтическим диапазоном, могут у детей отмечаться различные побочные эффекты (табл. 6.28). Переход ЛС в молоко сопровождается его связыванием с белками молока или с поверхностью жировых капелек, иногда ЛС проникает и внутрь жировых капелек (жирорастворимые ЛС). Основными механизмами перехода ЛС из плазмы крови матери в молоко являются диффузия, пиноцитоз и апикальная секреция. Неионизированные молекулы, особенно с небольшой молекулярной массой, легко проникают в грудное молоко, а ЛС легко ионизирующиеся, связанные с белками крови, плохо проникают в грудное молоко. Слабые основания лучше, чем слабые кислоты, накапливаются в молоке, имеющем более низкий рН, чем плазма (обратная диффузия ЛС из молока в кровь). Это обуславливает вторичное снижение концентрации лекарств в молоке при большом интервале времени между его приемом и кормлением грудью. ЛС с высокой липофильностью легко проникают в молоко. В молоко переходят только ЛС, не связанные с белками плазмы крови, главным образом соединения с молекулярной массой до 200. Поступающее в организм новорожденного вместе с молоком количество ЛС составляет обычно 1-2 % от дозы, принятой матерью. Поэтому большинство из них относительно безопасны, хотя нельзя исключить возможность алергизирующего действия ЛС. К антибактериальным препаратам, которые нельзя применять кормящим матерям, или при их применении кормление грудью должно быть приостановлено, относятся:

- изониазид (нарушение репликации ДНК, гепатотоксичность, развитие гиповитаминоза В₆),
- левомицетин (угнетение костномозгового кроветворения),
- ЛС, оказывающие токсическое влияние на новорожденных, метронидазол (угнетение аппетита, рвота), хлорамфеникол (угнетение кроветворения, анемия, гипотрофия, дисбактериоз), тетрациклины (нарушения развития зубов, костной ткани, дисбактериоз), триметоприм (анемия, нарушения функции ЖКТ), аминогликозиды (ототоксический эффект у детей с поносом и/или воспалением слизистой оболочки ЖКТ) (см. табл. 6.28).

Помимо этих факторов следует учитывать индивидуальную чувствительность детей к тому или иному ЛС. Например, некоторые сульфаниламиды выделяются с молоком в очень незначительных количествах, но могут вызывать гемолитическую анемию у новорожденных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В то же время их применение в наше время актуально у ВИЧ-инфицированных детей.

Некоторые ЛС, выделяющиеся с молоком в незначительных

Таблица 6.28. Побочные эффекты лекарственных средств у ребенка при приеме их кормящей матерью

Лекарственные средства	Побочные эффекты лекарственных средств у ребенка
Метронидазол	Угнетение аппетита, рвота
Изониазид	Развитие гиповитаминоза В ₆
Хлорамфеникол	Угнетение кроветворения, анемия, гипотрофия, дисбактериоз
Тетрациклины	Нарушения развития зубов, костной ткани, дисбактериоз
Триметоприм	Анемии, нарушения функции ЖКТ
Аминогликозиды	Ототоксический эффект у детей с поносом и/или воспалением слизистой оболочки ЖКТ
Налидиксовая кислота	Гепатотоксичность, гемолитическая анемия
Сульфаниламиды	Повышение риска билирубиновой энцефалопатии, метгемоглобинообразования (особенно у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы)

количества и относительно безопасные для новорожденного в обычных условиях, начинают накапливаться в организме матери при нарушении у нее функции печени или почек. Например, при хронической почечной недостаточности (ХПН) у матери концентрация основного метаболита стрептомицина — дигидрострептомицина в грудном молоке возрастает в 25 раз.

Рациональное и эффективное применение антибиотиков во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

- необходимо использовать ЛС только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма (критерии FDA);
- при назначении препаратов следует учитывать срок беременности — ранний или поздний; поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то необходимо особенно тщательно подходить к назначению АМП до 5 мес беременности;
- в процессе лечения необходим тщательный контроль состояния матери и плода.

Информация по применению АМП при беременности и кормлении грудью представлена в Приложении I-5 «Применение антиинфекционных химиопрепаратов при беременности и кормлении грудью».

Список литературы

1. Навашин С. М., Фомина И. П. Рациональная антибиотикотерапия.— М.: Медицина, 1982.— 382 с.

2. *Клиническая фармакология* / Под ред. В. Г. Кукеса. — М.: ГЭО-ТАР-Медицина, 2000ю — 518 с.
3. *Антибактериальная терапия: Практическое руководство* / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлов. — М., 2000. — 190 с.
4. *Рациональная антимикробная фармакотерапия* / Под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003. — 1001 с.
5. *Большая Российская энциклопедия лекарственных средств.* — Том I, II. — М.: Ремедиум, 2001.
6. *Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Бурневич С. З. и др.* О тактике антибактериальной терапии при абдоминальном сепсисе у хирургических больных // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1999. — № 44. — С. 3—7.
7. *Григорьева Г. А.* // *Тер. архив.* — 2001. — № 8ю — С. 75—78.
8. *Зимушко Е. И., Белозеров Е. И.* Медикаментозные осложнения. — СПб.: Питер, 2001.
9. *Карнов О. И.* Комплаенс антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1999. — Т. 44, № 8 — С. 37—45.
10. *Моисеев С. В.* Клиническая эффективность имипенема/циластина (тиенама) при серьезных бактериальных инфекциях. Обзор рондомизированных, контролируемых исследований // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2000. — Т. 9, № 5. — С. 72—80.
11. *Навашин С. М., Навашин П. С.* Фторхинолоны — современное значение в антибактериальной терапии, перспективы развития // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1996. — Т. 41, № 9. — С. 4—11.
12. *Осипов Г. А., Демина А. М.* *Вестн. РАМН.* — 1996. — Т. 13, № 2. — С. 52—59.
13. *Осипов Г. А., Парфенов А. И., Богомолов П. О.* // *Российский гастроэнтерологический журнал.* — 2001. — № 1. — С. 54—69.
14. *Падейская Е. Н., Яковлев В. П.* Фторхинолоны. — М.: Биоинформ, 1995. — 208 с.
15. *Парфенов А. И., Ручкина И. Н., Осипов Г. А.* // *CONSILIUM-MEDICUM.* Приложение. Том 04, N 6. — 2002.
16. *Сидоренко С. В., Яковлев С. В.* Бета-лактамы антибиотики // *Русский медицинский журнал.* — 1997. — Т. 5, № 21 — С. 1367—1382.
17. *Страчунский Л. С., Козлов С. Н.* Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998. — 305 с.
18. *Страчунский Л. С., Козлов С. Н., Устенюк О. У., Розенсон О. Л.* Проблемы выбора карбапенемных антибиотиков в конце 90-х годов // *Клиническая фармакология и терапия.* — 1997. — Т. 6, № 4. — С. 59—63.
19. *Страчунский Л. С., Козлов С. Н.* Пенициллины. Часть II. Ингибиторозащищенные и комбинированные пенициллины // *Клиническая антимикробная терапия.* — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 67—70.
20. *Шендеров Б. А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. — Т. 1. Микрофлора человека и животных и ее функции. — М.: ГРАНТЬ, 1998.
21. *Яковлев С. В.* Когда нужны цефалоспорины четвертого поколения? // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1999. — Т. 44, № 11. — С. 4—6.
22. *Яковлев В. П., Яковлев С. В.* Клиническая фармакология фторхинолонов // *Клиническая фармакология и терапия.* — 1994. — Т. 3, № 2. — С. 53—58.

23. Яковлев С. В. Сравнительная оценка бета-лактамов и макролидов при внебольничных респираторных инфекциях // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 46, № 3. — С. 1—4.
24. Axelsson B. O., Saraf A., Larsson L. // J. Chromatogr. B. — 1995. — Vol. 666. — P. 77—84.
25. Borody T. J. // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95 (11). — P. 3028—3029.
26. Bulusu M., Narayan S., Shetler K., Triadafilopoulos G. // Am. J. Gastroenterol. — 2000.
27. Chemical Methods in Bacterial Systematics / Goodfellow M. and Minnikin D. E., eds. // London—Toronto: Acad Press, 1985.
28. Flegel W. A., Miller F., Daubener W. et al. // Infect Immun. — 1991. — Vol. 59. — P. 3659—3664.
29. Gilbert D. N. // Infect. Dis. Clin. Pract. — 1995. — Vol. 4 (Suppl. 2). — P. 103—109.
30. Gilligan P. H., McCarthy L. R., Genta V. M. // J. Clin. Microbiol. — 1981. — Vol. 14. — P. 26—34. — Vol. 95. — P. 3137—3141.
31. Gustafsson A., Lund-Tonnesen S., Berstad A. et al. // Scand. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 33. — P. 721—727.
32. Lund-Tonnesen S., Berstad A., Schreiner A. et al. // Tidsskr Nor. Laegeforen. — 1998. — Vol. 118. — P. 1027—1030.
33. Persky S. E., Brandt L. J. // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 3283—3285.
34. /media/consilium/02_06c/24.shtml :: Wednesday, 25-Sep-2002 20:51:44 MSD © Издательство Media Medica, 2000. Почта :: редакция, webmaster
35. www. antibiotic.ru

6.7. Оценка эффективности фармакотерапии антибактериальных ЛС

6.7.1. Клинические критерии

Самое распространенное положение можно представить так: если антибиотик назначен правильно, положительная динамика, хотя бы по отдельным показателям, отмечается уже на 2-3-и сутки; через 7-10 дней этиотропное лечение инфекционно-воспалительного процесса часто можно завершить. Если положительная динамика отсутствует в течение 48-72 ч, необходимо провести коррекцию терапии; ее следует проводить на основании пробелов в противомикробном спектре ранее назначенного препарата с учетом бактериологических данных.

Эффективность вновь назначенного антибиотика или комбинации антибиотиков оценивается вновь через 48-72 ч и при положительном клиническом эффекте лечение продолжается до тех же 7-10 дней; при адекватном выборе средств потребность в третьей смене антибиотиков бывает редко.

Для «перекрытия» необходимого спектра возбудителей возможно применение комбинации противомикробных препара-

тов, как правило, препаратов бактерицидного действия. При крайне тяжелом течении заболевания (нозокомиальные инфекции, сепсис, перитонит и т. д.) комбинация противомикробных средств с различным механизмом действия должна обеспечивать также синергидный эффект в отношении «тяжелых» (полирезистентных штаммов) возбудителей (см. раздел 6.4. «Взаимодействие антибактериальных ЛС»).

С позиций клинической фармакологии и фармакотерапии выделяют следующие клинико-лабораторные критерии достаточности антибактериальной терапии, после чего препарат может быть отменен:

- 2-3 дня нормальной температуры;
- отсутствие интоксикации;
- стабильная гемодинамика (отсутствие артериальной гипотензии, тахикардии);
- частота дыхания не выше 20 в минуту;
- положительная динамика основных симптомов заболевания (кашель, количество мокроты, хрипы в легких, болезненность живота, отделяемое по дренажу и т. д.);
- отсутствие гнойной мокроты (при бронхолегочных инфекциях), пиурии и лейкоцитурии (при мочевых инфекциях), состоянии гнойной раны и т. д.;
- положительная рентгенологическая динамика;
- количество лейкоцитов в крови $< 9 \times 10^9/\text{л}$;
- количество палочкоядерных нейтрофилов менее 7 %.

Другие измененные лабораторные показатели (СОЭ, фибриноген, С-реактивный белок и др.) не могут служить критериями достаточности антибактериальной терапии. Следует подчеркнуть, что к моменту прекращения антибактериальной терапии могут сохраняться некоторые симптомы заболевания (например, кашель, отделение мокроты, хрипы в легких, инфильтрация на рентгенограммах, изменения в ране и др.), что не всегда является поводом для продления применения антибиотика.

Отмена противомикробного препарата не означает прекращения лечения больного во всех случаях. При необходимости терапия может быть продолжена с использованием физиотерапевтических методов лечения, иммунотерапии и т. д.

Это положение не касается таких состояний, как стафилококковые инфекции (особенно в случае стафилококков, резистентных к метициллину), атипичные пневмонии, вызванные хламидиями, микоплазмой или легионеллой, менингит, эндокардит, фебрильная нейтропения, при которых, вследствие особых условий возникновения и течения инфекций, требуются более длительные курсы антибактериальной терапии, даже при быстром достижении клинического улучшения больного.

При наличии у больного тяжелых сопутствующих заболеваний, снижении иммунитета продолжительность антибиотикотерапии также увеличивается индивидуально.

6.7.2. Бактериологические и иммунобиологическим критерии

Динамика бактериологических и иммунологических показателей — посевы патологических материалов с оценкой степени эрадикации (удаления) возбудителя представлены в табл. 6.29.

Определение концентрации ЛС в крови (лекарственный мониторинг) — метод, позволяющий контролировать эффективность и безопасность противомикробной терапии. Из-за высокой стоимости не имеет широкого применения.

Таблица 6.29. Микробиологические критерии эффективности проводимой терапии

Микробиологические критерии	Действия врача
Эрадикация = исчезновение возбудителя в мокроте, моче, плевральном выпоте, крови (при контрольном исследовании — по окончании лечения через 1-3 дня и спустя 10-14 сут)	Решить вопрос об отмене антибиотика
Предполагаемая эрадикация = отсутствие материала, пригодного для микробиологического исследования (например, исчезновение мокроты); сроки — см. п. 1	То же
Персистирование = сохранение возбудителя в полученных средах (мокрота, кровь) независимо от клинической картины (при контрольном исследовании через 1-3 дня по окончании лечения)	Изменение схемы антибактериальной терапии, изучение иммунного статуса больного, выявление «очагов» персистирования инфекции
Рецидив = повторное обнаружение инфекционного агента	Повторное назначение антибактериальной терапии. Следует обратить внимание на эпидемиологические аспекты
Суперинфекция (при контрольном исследовании в любое время, до окончания лечения)	Назначение антибактериальной терапии. Следует обратить внимание на эпидемиологические аспекты
Колонизация = не менее чем в 2 серийных посевах выявляется микроорганизм, отличный от первоначального возбудителя, при этом нет признаков клинической неэффективности проводимой терапии (на любом этапе исследования во время и по окончании лечения)	Решить вопрос об отмене антибиотика, опираясь на критерии клинической эффективности
Реинфекция = инфицирование другим штаммом после элиминации первичного возбудителя (на любом этапе по окончании лечения)	Назначение антибактериальной терапии, изучение иммунного статуса больного

Список литературы

1. Гиссенс И. К. Оценка качества антимикробной химиотерапии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 133—147.
2. Белобородова Н. В. Алгоритмы антибактериальной терапии тяжелых инфекции // Фирма F. Hoffmann-La Roche Ltd. — Basel, Switzerland, 2000.
3. Белобородова Н. В., Богданов М. Б., Черненко Т. В. Алгоритмы антибиотикотерапии: Руководство для врачей. — М.: 1999. — 143 с.
4. Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Алгоритмы антибиотикотерапии: Руководство для врачей. — М.: 2000.
5. Гельфанд Б. Р., Гологорский В. А., Бурневич С. З. и др. О тактике антибактериальной терапии при абдоминальном сепсисе у хирургических больных // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. № 44. — С. 3—7.
6. Карпов О. И. Комплаенс антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 44. — С. 37—41.
7. Ноников В. Е. Диагностика и лечение атипичных пневмоний // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 137—141.
8. Яковлев В. Н., Алексеев В. Г. Пневмонии. Дифференциальный диагноз в пульмонологии. — М.: Высшая школа, 2002. — С. 92 (282 с.).
9. Яковлев С. В. Сравнительная оценка бета-лактамов и макролидов при внебольничных респираторных инфекциях. Антибиотики и химиотерапия, 2001. — № 3, Т. 46. — С. 1—4.
10. Яковлев С. В. Разработка программ рациональной антибактериальной терапии внебольничных и госпитальных инфекций: Автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук. — М., 1999. — 72 с.
11. Яковлев С. В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. — М.: Ньюдиамед, 1996. — 120 с.
12. Niederman M. S., Mandell L. A., Anzueto A. et al. American Thoracic Society: guidelines for the management of adults with community-acquired pneumoniae: diagnosis, assesment of severity, antimicrobial therapy and prevention // Am. J. Resp. Crit. Care. Med. — 2001. — Vol. 163. — P. 1730—1754.

6.8. Фармакоэпидемиология антибактериальных препаратов в России

6.8.1. Оптимизация антибактериальной терапии с позиции фармакоэкономического анализа. Ступенчатая терапия

Фармакоэпидемиология (ФЭ) — относительно новая научная дисциплина, возникшая в 60-х годах прошлого столетия и за небольшой период своего существования получившая широкое признание в мире. Согласно наиболее распространенному определению, ФЭ является наукой, которая изучает

применение лекарственных средств (ЛС) и их эффекты на уровне популяции или больших групп людей [2]. Цель — способствовать рациональному и благоприятному с точки зрения стоимости/эффективности применению наиболее эффективных и безопасных ЛС [2, 3].

ФЭ возникла на стыке двух дисциплин: клинической фармакологии и эпидемиологии, позаимствовав у первой дисциплины цели, у второй — методы, и может рассматриваться как применение эпидемиологических методов исследования для решения задач клинической фармакологии [2, 3, 4].

Появлению ФЭ способствовало быстрее развитие фармацевтической промышленности во второй половине XX века, сопровождавшееся появлением целой серии новых групп ЛС, обладающих высокой фармакологической активностью — антимикробных, психотропных, гормональных и т. д. [3, 5]. Одновременно с более широким использованием ЛС все чаще стали появляться сообщения о том, что, помимо благоприятных эффектов, их применение может сопровождаться развитием серьезных нежелательных реакций. Ряд трагических для общества последствий применения ЛС, в первую очередь «талидомидовая катастрофа», произошедшая в Европе в начале 60-х годов [6], показали серьезные недостатки существующей системы контроля над лекарственной терапией. ФЭ исследования послужили основанием для полного прекращения использования одних ЛС (зомепирак, беноксапрофен, практолол и др.) и введения строгих ограничений к применению других (изотретиноин, хлорамфеникол, цизаприд) [3].

Начиная с 80-х годов, объектом внимания ФЭ становятся другие проблемы, связанные с применением ЛС, — влияние ЛС на такие параметры, как заболеваемость, смертность, качество жизни, экономические аспекты лекарственной терапии [1, 2].

Определение реального объема используемых в клинической практике антибактериальных препаратов (АБП) и особенностей структуры их применения для отдельных нозологий имеет большое практическое значение [7].

Во-первых, это единственный способ оценить, насколько адекватным является уровень лечения АБП в отдельных лечебных учреждениях, городах, регионах и в стране в целом. Полученные данные дают возможность планировать и осуществлять целенаправленные программы по оптимизации фармакотерапии. Кроме того, информация о существующих стереотипах в выборе лекарственных средств необходима при подготовке национальных стандартов и рекомендаций по клинической практике [8].

Во-вторых, существует четкая взаимосвязь между частотой применения отдельных АБП и уровнем резистентности к ним возбудителей инфекций. На рис. 6.10 показано, что в тех стра-

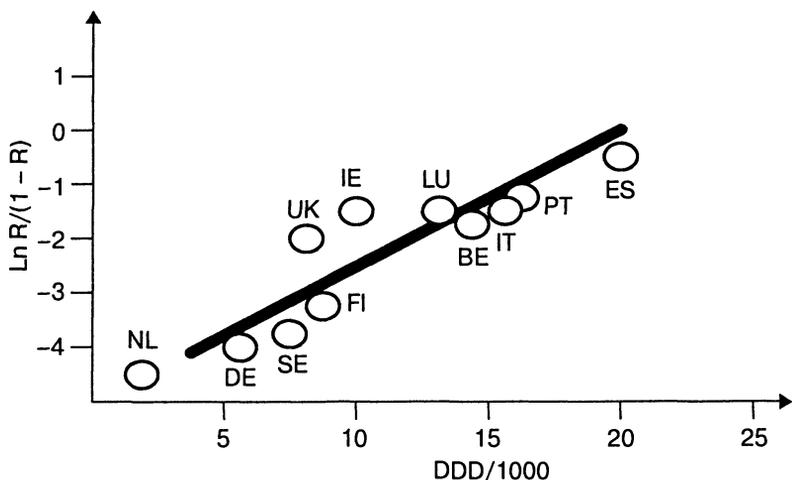


Рис. 6.10. Взаимосвязь между резистентностью микроорганизмов (по оси абсцисс — отношение числа резистентных возбудителей к числу чувствительных) и интенсивностью потребления β -лактамов АБП (по оси ординат интенсивность использования, выраженная в установленных суточных дозах на 1000 жителей) в ряде стран Европы [9]. ES — Эстония; PT — Португалия; IT — Италия; BE — Бельгия; LU — Люксембург; IE — Израиль; UK — Великобритания; FI — Финляндия; SE — Юго-Восток; DE — Германия; NL — Нидерланды.

нах Европы, где интенсивность применения β -лактамов АБП выше, наблюдается более высокий уровень резистентности микроорганизмов. Другим примером может служить рост резистентности *S. pneumoniae* к макролидам на фоне увеличения использования этих препаратов в последние годы.

Сказанное определяет важность фармакоэпидемиологических исследований для повышения качества медицинской помощи больным с инфекционными заболеваниями. К сожалению, в нашей стране фармакоэпидемиология АБП изучена недостаточно. В предлагаемом материале приводятся результаты наиболее крупных и репрезентативных подобных исследований, проведенных в нашей стране за последние 4 года.

Одним из самых крупных многоцентровых фармакоэпидемиологических исследований АБП в нашей стране является исследование применения АБП при амбулаторном лечении больных внебольничной пневмонией — рис. 6.11 [11]. В этом исследовании были проанализированы данные о фармакотерапии 778 амбулаторных больных в возрасте от 16 до 88 лет, проходивших лечение в 7 центрах (города Волгоград, Екатеринбург, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Санкт-Петербург и Смоленск). Исследование показало, что АБП при

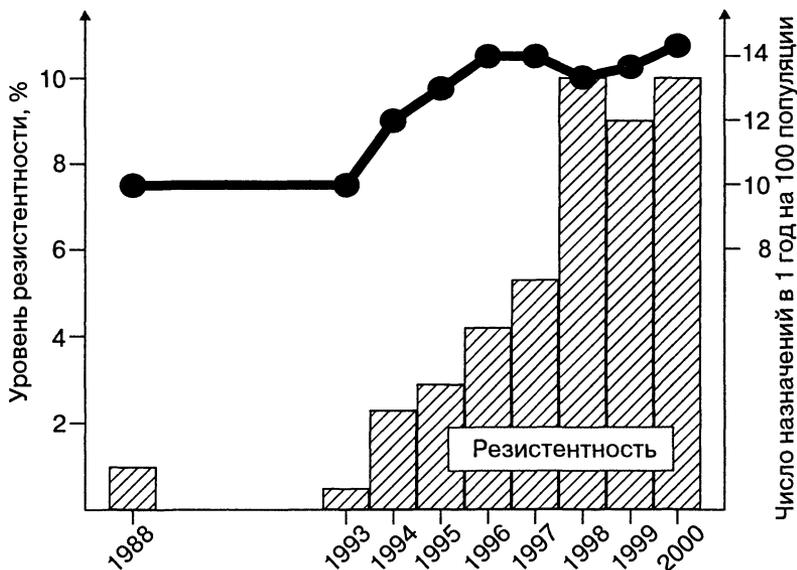


Рис. 6.11. Частота назначения макролидных АБП и рост резистентности пневмококка к этим препаратам [7].

внебольничной пневмонии назначались у 99.5 %. Так, если все больные в Москве, Санкт-Петербурге и Смоленске получали антибиотики, то в Волгограде и Екатеринбурге у 1 % больных антибактериальная терапия не проводилась, а в Нижнем Новгороде доля больных, которым не были назначены АБП составила 1.2 %.

Среди групп АБП чаще всего применялись: пенициллины (31.3 %), аминогликозиды (29.7 %), макролиды (24.9 %), сульфаниламиды (23.9 %). Среди отдельных препаратов наиболее часто применяемыми средствами оказались гентамицин (29.3 %), ко-тримоксазол (22.7 %), ампициллин (20.3 %), ципрофлоксацин (17.2 %) (табл. 6.30).

Средняя длительность антибактериальной терапии составила 9.9 ± 4.7 дня.

При этом в частоте применения отдельных препаратов в различных городах имелись существенные различия. Так, например, гентамицин в Москве и Петербурге применялся в 10 раз реже, чем в Нижнем Новгороде, и в 15 раз реже, чем в Смоленске. В то же время московские доктора назначали азитромицин в 4-5 раз чаще, чем их коллеги из других городов. Сравнительно редко в Москве применялись ципрофлоксацин (2.0 %) и ко-тримоксазол (8.1 %).

Исследование показало, что в 71.4 % случаев врачи назна-

Таблица 6.30. Частота назначения отдельных АБП при амбулаторной терапии внебольничной пневмонии в 7 центрах РФ

Препарат	Частота назначения, %
Гентамицин	29.3
Ко-тримоксазол	22.7
Ампициллин	20.3
Ципрофлоксацин	17.2
Доксициклин	8.0
Линкомицин	7.1
Спирамицин	6.8
Эритромицин	5.7
Ампициллин/оксациллин	5.4
Азитромицин	4.3
Рокситромицин	4.0
Мидекамицин	3.6
Прочие	17.3

чали АБП внутрь, в 28.5 % случаев — внутримышечно. Внутривенное введение применялось у минимального числа пациентов (0.1 %). Внутримышечное введение чаще применялось в Смоленске, Волгограде, Новосибирске и Нижнем Новгороде.

В целом исследование выявило высокое распространение устаревших и неадекватных лечебных подходов к терапии внебольничной пневмонии, а также существенные различия в использовании ЛС между отдельными регионами, что может свидетельствовать как о различиях в финансировании, так и об отсутствии общепризнанных национальных стандартов антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии.

Другим крупным исследованием потребления АБП при респираторной инфекции стало фармакоэпидемиологическое исследование амбулаторной терапии обострений хронического обструктивного бронхита (ХОБ), опубликованное в 2001 г. [12]. Это исследование опиралось на данные о терапии 783 случаев обострения ХОБ у амбулаторных пациентов в 7 центрах (города Волгоград, Екатеринбург, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Санкт-Петербург и Смоленск).

Данные исследования показали, что антибиотики являются наиболее часто назначаемыми препаратами при обострении ХОБ. В целом АБП принимали 83.9 % больных. При этом минимальное число назначений (52.0 % пациентов) было отмечено в Москве, а максимальное (более 95 %) — в Нижнем Новгороде, Санкт-Петербурге и Смоленске.

Структура использования АБП для терапии обострений ХОБ представлена в табл. 6.31. Наиболее часто при обострениях ХОБ больные получали ко-тримоксазол (31.8 %), ципрофлоксацин (16.4 %), ампициллин (14.5 %) и гентамицин (10.0 %). Вместе с тем имелись существенные региональные

Таблица 6.31. АБП, применявшиеся для терапии обострений ХОБ в 7 городах РФ в 2001 г.

Препарат	Всего, n = 657
Ко-тримоксазол	31.8
Ципрофлоксацин	16.4
Ампициллин	14.5
Гентамицин	10.0
Доксициклин	9.9
Эритромицин	5.9
Ампициллин/оксациллин	4.3
Спирамицин	3.8
Мидекамицин	3.5
Линкомицин	3.3
Азитромицин	2.9
Прочие	10.4

различия в применении АБП. Так, если в Санкт-Петербурге, Волгограде, Екатеринбурге, Москве и Нижнем Новгороде наиболее часто назначался ко-тримоксазол, то в Смоленске чаще всего использовали доксициклин и гентамицин (26.0 % и 25.0 % больных соответственно), а в Новосибирске на первом месте среди применявшихся ЛС оказался ципрофлоксацин (26.7 %). Средняя длительность приема АБП составила 8.2 ± 3.4 дня.

Обычно для терапии ХОБ АБП назначались в виде монотерапии (84.8 % случаев), в то же время около 15 % больных за период лечения получили 2-3 АБП. Чаще всего АБП назначались внутрь (у 88 % больных), в остальных случаях пациенты получали АБП внутримышечно.

Таким образом, исследование выявило неоправданно высокую (с учетом преобладания вирусной этиологии) степень использования АБП для терапии обострений ХОБ. Кроме того, для большого числа использованных препаратов (гентамицин, доксициклин, ципрофлоксацин) нет доказательств их эффективности, вытекающих из данных рандомизированных контролируемых исследований [13].

Адекватное применение АБП особенно важно в отделениях интенсивной терапии (ОИТ).

Результаты одного из первых в нашей стране фармакоэпидемиологических исследований потребления антибиотиков в ОИТ у больных с сепсисом были опубликованы в 2003 г. Исследование проводилось на материале ретроспективного исследования назначений у 288 пациентов с сепсисом и септическим шоком в 7 стационарах 6 городов России (города Екатеринбург, Уфа, Барнаул, Тюмень, Пермь и Краснодар). Диагноз сепсиса подтверждался по критериям АССP/SCCM (1992). Назначения, ставшие объектом исследования, были

Таблица 6.32. АБП, наиболее часто назначавшиеся больным с сепсисом и септическим шоком в ОИТ стационаров 6 городов РФ в 2001-2002 гг.

Группы препаратов и отдельные АБП	Частота назначения, %
Пенициллины	24.7
Пенициллин	5.6
Ампициллин	6.7
Оксациллин	6.2
Ампициллин/оксациллин	5.5
Ко-амоксциллин	0.7
Цефалоспорины	21.2
Цефазолин	9.7
Цефуросим	1.0
Цефотаксим	6.7
Цефтриаксон	1.0
Цефоперазон	1.0
Цефтазидим	1.4
Цефепим	0.3
Карбапенемы	1.7
Имипенем	1.3
Меропенем	0.4
Аминогликозиды	28.2
Гентамицин	23.5
Амикацин	2.6
Канамицин	1.4
Стрептомицин	0.5
Нетилмицин	0.2
Фторхинолоны	4.6
Ципрофлоксацин	2.6
Пефлоксацин	1.9
Метронидазол	12.2
Линкомицин	4.6
Эритромицин	2.1
Диоксидин	0.6
Ко-тримоксазол	0.2

сделаны в 2001-2002 гг. Среди больных, включенных в исследование, преобладали лица с абдоминальной инфекцией (64.2 %), инфекциями кожных покровов и мягких тканей (14.2 %), а также с инфекцией нижних дыхательных путей (10.1 % от общего числа больных).

Результаты использования ЛС авторы исследования сопоставляли с рекомендациями Европейского общества медицины критических состояний и аналогичными отечественными рекомендациями.

По данным цитируемого исследования, пациентам с сепсисом назначались препараты 34 фармакологических групп, в числе которых доминировали антибактериальные средства, которые назначались 100 % больных. За время пребывания в

ОИТ у 288 больных было сделано 872 назначения 26 различных АБП. Наименьшее число АБП (12 препаратов) использовались в Перми. В среднем каждый больной за период лечения получил 3.2 ± 0.7 АБП. Наиболее часто применяемыми препаратами оказались аминогликозиды — ЛС этой группы получали 28.2 % больных. Пенициллины были назначены у 24.7 % больных, 21.2 % пациентов получали цефалоспорины (табл. 6.32).

При терапии сепсиса, связанного с интраабдоминальной инфекцией, комбинированная эмпирическая терапия назначалась в 95.1 % случаев, при этом выбор АБП в разных центрах существенно различался. Так, в Тюмени и Перми чаще всего назначались полусинтетические пенициллины (27.5 и 28 % соответственно) или бензилпенициллин (22.2 и 41 % соответственно). В Уфе пациенты наиболее часто принимали оксациллин или ампиокс (27.9 и 22.9 %), а также цефазолин (19.7 %). Из всех центров, включенных в исследование, только в Екатеринбургe для начальной терапии применялись цефалоспорины — цефуроксим у 33.2 % больных.

Более адекватные назначения для эмпирической терапии встречались крайне редко: в качестве средств для эмпирической терапии ципрофлоксацин был назначен лишь в 1 % случаев, амикацин — в 1.1 %, ко-амоксиклав — в 0.5 %. В среднем наиболее часто для лечения использовалась комбинация пенициллинов с гентамицином (47.1 % назначений). Более адекватная комбинация — цефалоспорины III поколения + аминогликозид + метронидазол — применялась в 20.7 % случаев.

У 36.1 % больных коррекция первоначальной терапии не проводилась. В то же время в некоторых центрах (Краснодар и Барнаул) такая коррекция проводилась в 72-90 % случаев.

В качестве препаратов второй линии в исследованных центрах наиболее часто назначались цефазолин (32.0 %), цефалоспорины III поколения (26.9 %), ципрофлоксацин (28.2 %) и карбапенемы (7.7 %).

При терапии сепсиса, связанного с инфекциями кожи, мягких тканей и суставов, для эмпирической терапии наиболее часто применялись аминогликозиды (83.3 %), метронидазол (46.3 %) и полусинтетические пенициллины (37.0 %). Наиболее часто применяемой у этой группы больных комбинацией АБП были оксациллин + гентамицин + метронидазол (27.7 % назначений). Наиболее типичными препаратами второй линии лечения были линкомицин, цефотаксим и фторхинолоны. Упомянув о частом назначении аминогликозидов, следует сказать, что у 46.3 % пациентов эти препараты применяются дольше 10 сут, а каждый третий больной получал аминогликозиды дольше 20 дней.

Следует отметить, что наряду с назначением препаратов внутривенно в 14.7 % случаев АБП назначались внутримышечно, а в 0.7 % случаев — внутрь.

Соответствие стартовой терапии международным и национальным рекомендациям по клинической практике в целом оказалась ниже 50 %, а при нозокомиальном сепсисе доля рациональных с точки зрения доказательной медицины назначений не превышала 28 % назначений — от 50 % в Краснодаре до 8.1 % в Уфе.

Данные о фармакоэпидемиологии АБП для терапии острого синусита и острого среднего отита содержатся в исследовании С. Н. Козлова и А. С. Беликова, опубликованном в 2001 г. В этом исследовании проводился фармакоэпидемиологический анализ 196 случаев лечения острого синусита и 204 случаев острого среднего отита у взрослых пациентов в г. Калининграде.

Оказалось, что у больных с инфекцией ЛОР-органов АБП применялись в 81 % случаев при терапии в амбулаторных условиях и в 89 % случаев лечения в стационаре. Среди АБП у амбулаторных больных наиболее часто назначались доксициклин (28 % больных с острым синуситом и 36 % с острым отитом), ампициллин (17.3 и 9.3 % больных соответственно), амоксициллин (13.3 и 12.0 % больных соответственно).

В условиях стационара больным с острым отитом наиболее часто назначались бициллин-3 (48.1 %), ампициллин (14.3 %), пенициллин (6.5 %) и офлоксацин (6.5 %). Примерно эти же препараты чаще всего назначались при остром синусите: бициллин-3 (71.0 %), ампициллин (11.6 %), пенициллин (2.9 %) и ко-тримоксазол (2.9 %). Комбинации АБП применялись редко — в 12.4 % случаев. Исследование выявило существенные отличия в рутинной практике терапии острого синусита и острого среднего отита в поликлиниках и больницах г. Калининграда от современных стандартов.

Российская Федерация является одной из немногих стран, в которых большинство АБП доступно без рецепта врача. Потенциальная опасность этого положения заключается, прежде всего, в неконтролируемом росте антибиотикорезистентности, а также в высоком риске НР и позднем обращении за медицинской помощью при потенциально опасных заболеваниях.

В 2002 г. были опубликованы результаты очень интересного исследования, посвященного самостоятельному применению АБП населением РФ. Исследование проводилось в 9 городах РФ путем анкетирования 900 семей, при этом семьи, имеющие в своем составе медицинских работников, исключались из исследования.

Исследование показало, что 33.2 % из опрошенных семей приобретают АБП без предшествующей консультации с врачом. Причинами приобретения и использования антибиотиков чаще всего являлись кашель (15.2 % случаев использования АБП), грипп и другие острые респираторные инфекции (11.9 %), кишечные расстройства (11.9 %); повышение темпе-

ратуры тела (9.1 %), а также боль или першение в горле (7.8 %). Кроме того, 5.8 % опрошенных в качестве повода для самостоятельного приобретения АБП назвали бронхит, 5.8 % — пневмонию и 5.4 % — ангину.

Наиболее часто опрошенные приобретают ко-тримоксазол (21.7 %), ампициллин (17.4 %), хлорамфеникол (16.7 %), ципрофлоксацин (8 %), эритромицин (6.4 %) и тетрациклин (5.4 %).

Список литературы

1. *Strom B. L.* ED Pharmacoeconomics. — 3rd ed — Chichester: John Wiley Sons, 2000.
2. *Страчунский Л. С., Козлов С. Н., Рачина С. А.* Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение // Клиническая фармакология и терапия. — 2001. — № 10 (4). — С. 48—53.
3. Источник — сайт European Antimicrobial Resistance Surveillance System www.earss.rivm.nl
4. Источник сайт — European Antimicrobial Resistance Surveillance System www.earss.rivm.nl.
5. *Козлов С. Н., Рачина С. А., Домникова Н. П. и др.* Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 74—81.
6. *Козлов С. Н., Рачина С. А., Домникова Н. П. и др.* Фармакотерапия обострения хронического бронхита в амбулаторной практике: результаты фармакоэпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 148—155.
7. *Adams S., Melo J., Lutter M. et al.* Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Chest*. — 2000. — Vol. 117. — P. 1345—1352.
8. *Руднов В. А., Ложкин С. Н., Галаев Ф. С. и др.* Фармакоэкономический анализ лечения сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2003. — Т. 5, № 3. — С. 144—152.
9. *Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis : the ACCP/SCCM consensus conference committee // *Chest*. — 1992. — Vol. 101. — P. 1644—1655.
10. *Bochud P. Y., Glauser M. P., Calandra T.* Antibiotics in sepsis // *Intensive Care Med*. — 2001. — Vol. 27 (Suppl. 1). — P. 33—48.
11. *Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н.* Антибактериальная терапия: Практическое руководство. — М.: Фарммединфо, 2000; antibiotic.ru
12. *Анализ фармакотерапии острого синусита и острого среднего отита у взрослых пациентов* // Клиническая фармакология и терапия. — 2001. — Т. 10, № 5. — С. 48—51.
13. *Андреева И. В., Рачина С. А., Петраченкова Н. А. и др.* Самостоятельное применение антимикробных препаратов населением: результаты многоцентрового исследования. Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — Т. 11, № 2. — С. 25—29.

6.8.2. Оптимизация антибактериальной терапии с позиции фармакоэкономического анализа

Фармакоэкономические показатели антибактериальной терапии стали изучаться сравнительно недавно. Необходимость этих исследований обусловлена увеличением количества применяющихся в клинической практике антибиотиков и увеличением их стоимости. По статистике в Российской Федерации 25-35 % финансовых затрат больницы приходится на противомикробные препараты. Но это еще далеко не предел. Для сравнения: за рубежом они составляют до 50-60 % затрат. Вместе с тем далеко не всегда столь высокие затраты можно считать целесообразными с учетом последующей эффективности лечения.

На Западе было выполнено большое число фармакоэкономических исследований антибактериальных препаратов. К сожалению, результаты таких исследований, полученные в одной стране, не могут применяться в других странах из-за существенных различий в стоимости препаратов, медицинских и диагностических услуг, оплате труда и т. п.

Опыт российских фармакоэкономических исследований антимикробных ЛС представлен единичными работами.

А. С. Бекетовым и соавт. (Государственный центр по антибиотикам, г. Москва) проведена сравнительная экономическая оценка эмпирической монотерапии тяжелых респираторных инфекций. Цель данного анализа — обосновать клинически и экономически выбор препарата для эмпирической монотерапии тяжелых респираторных инфекций (нозокомиальная пневмония, вентилятор-ассоциированная пневмония и ряд других патологий). Основные препараты сравнения: меропенем (Меронем, «АстраЗенека»), имипенем/циластатин (Тиенам, «Мерк Шарп» и «Доум Идея»), цефепим (Максипим, «Бристол-Майерс Сквибб») и цефоперазон/сульбактам (Сульперазон, «Пфайзер»). Сравнительная оценка эффективности этих препаратов проводилась по результатам сравнительных клинических исследований этих препаратов, что снижает достоверность фармакоэкономических данных. Дело в том, что при включении больных в клинические пред- и пострегистрационные исследования популяция исследования отбирается по специфическим критериям включения/исключения (в частности, в такие исследования обычно не включают больных с нарушением экскреции ЛС, детей, беременных, больных с иммунодефицитом и т. д.). Поэтому использование данных таких исследований для фармакоэкономического анализа нежелательно.

В исследовании А. С. Бекетова и соавт. показатель «затраты/эффективность» (т. е. стоимость лечения для одного вылеченного больного) составил 20.2 тыс. руб. для цефепима

(Максипим, «Бристоль-Майерс Сквибб»), 21.8 тыс. руб. для цефоперазона/сульбактама (Сульперазон, «Пфайзер»), 36.3 тыс. руб. для имипенема/циластатина (Тиенам, «Мерк Шарп» и «Доум Идея») и 54.8 тыс. руб. для меропенема (Меронем, «АстраЗенека»). Таким образом, с определенными оговорками экономически более предпочтительным является назначение большим цефепима.

В другом отечественном исследовании А. Н. Цой и соавт. была проведена клиническая и фармакоэкономическая оценка эффективности различных комбинаций АМП для эмпирической терапии внебольничной пневмонии в условиях стационара у 134 больных. Из числа проанализированных комбинаций показатель «затраты—эффективность» оказался наиболее оптимальным у больных, получавших ампициллин + ципрофлоксацин. Назначение больным только ампициллина или цефтриаксона в сочетании с эритромицином выглядело менее предпочтительным с экономической точки зрения.

При проведении фармакоэкономических исследований следует различать понятия «стоимость антибиотика» и «стоимость антибактериальной терапии» [1, 2, 12]. В клинической химиотерапии имеются существенные различия между стоимостью антибиотика, подразумевающий его закупочную цену, и стоимостью антибактериальной терапии. Последнее понятие гораздо шире, оно включает в себя несколько показателей: стоимость самого антибактериального ЛС, стоимость его введения, стоимость дополнительной антибактериальной терапии применения других групп ЛС при неэффективности антибактериальной терапии и/или развитии нежелательных реакций, стоимость пребывания больного в стационаре. Таким образом, при учете стоимости антибактериальной терапии необходимо учитывать прямые и косвенные затраты [3-5].

Существует ряд подходов к снижению затрат на антибактериальную терапию в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности:

- оптимизация выбора антибактериальных средств для эмпирической терапии (например, на основании формуляра лечебного учреждения или существующих руководств по клинической практике);
- ступенчатая антибактериальная терапия (для многих современных антибактериальных средств существуют как инъекционные формы, так и препараты для приема внутрь; при выполнении определенных условий возможен переход от инъекций к пероральному приему АБП, имеющего, как правило, более низкую стоимость);
- оптимальная продолжительность антибактериальной терапии.

6.8.3. Ступенчатая антимикробная терапия (САТ)

Стоимость внутривенного лечения антибиотиками весьма высока как за счет более высокой цены (в 6–10 раз) парентеральных форм, так и вследствие затрат на расходные материалы: шприцы, капельницы, стерильные растворы.

В том случае, когда имеется возможность перевода больного на формы для перорального приема, общую стоимость лечения можно существенно сократить. Поэтому получила распространение так называемая ступенчатая (step-down) терапия [13], или САТ, при которой лечение начинается с внутривенного применения антибиотика, а по достижении клинического эффекта (обычно через 2–3 дня) пациент переводится на пероральную терапию тем же или другим лекарственным средством [6, 7] (рис. 6.12).

Основная идея САТ заключается в том, что она позволит снизить затраты на лечение, сократить сроки пребывания больного в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности [8, 12].

К преимуществам САТ для пациента можно отнести уменьшение количества инъекций, снижающее риск возникновения постинъекционных осложнений — флебитов, абсцессов, катетерассоциированных инфекций, возможность при положи-

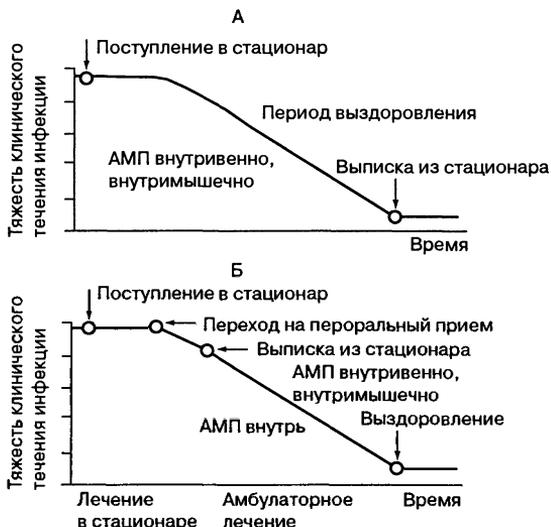


Рис. 6.12. Традиционный (А) и ступенчатый (Б) подходы к лечению тяжелой внебольничной пневмонии [Ramirez J. A. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 22. — P. 219–223].

тельной динамике раньше выписаться из стационара и продолжить лечение на дому. Сокращение сроков пребывания в стационаре позволяет снизить риски нозокомиальных инфекций.

Вместе с тем ранняя выписка и необходимость самостоятельно покупать АМП для завершения лечения могут ухудшить результаты лечения у части пациентов, не имеющих льгот на приобретение лекарственных препаратов. При проведении САТ после выписки из стационара существует риск снижения комплаентности.

Весьма существенным является вопрос о сроках и условиях перевода пациента с парентерального введения АМП на пероральный прием. Ориентиром в этом вопросе могут служить стадии развития инфекции.

R. Quintiliani и соавт. [13] выделяют три стадии инфекционного процесса у пациентов, находящихся на стационарном лечении:

- I стадия продолжается 2-3 дня и характеризуется нестабильной клинической картиной, возбудитель и его чувствительность к АМП, как правило, неизвестны, антибактериальная терапия носит эмпирический характер, чаще всего назначают препараты широкого спектра действия;
- II стадия — клиническая картина стабилизируется или улучшается, возбудитель и его чувствительность могут быть установлены, что позволяет провести коррекцию терапии;
- III стадия — наступает выздоровление (примерно через 7 дней от начала болезни), и антибактериальная терапия может быть завершена.

Оптимальное время для перевода пациента на пероральную терапию — II стадия инфекционного процесса. Выделяют клинические, микробиологические и фармакологические критерии перевода пациента на второй этап ступенчатой терапии (табл. 6.33).

Выбирая пероральный АМП, врач должен быть уверен, что фармакокинетические параметры препарата обеспечат необходимый уровень концентрации ЛС в очаге инфекции (концентрация ЛС будет выше МПК для возбудителя); следует также учитывать такие фармакодинамические параметры, как время сохранения концентрации выше МПК ($t > \text{МПК}$), ПК выше МПК и др. Выбор оптимального АМП для САТ — непростая задача. P. Jewesson [15] приводит характеристики «идеального» перорального АМП для второго этапа ступенчатой терапии:

- пероральный АМП тот же, что и парентеральный;
- доказанная клиническая эффективность при этой болезни;
- наличие различных оральных форм (таблетки, растворы и т. д.);

Таблица 6.33. Критерии перевода больного на пероральный прием АМП [7, 14]

Основные (клинические) критерии	Дополнительные критерии	
	микробиологические	фармакологические
Температура тела < 38 °С в течение 24-48 ч Отсутствие нарушения всасывания в ЖКТ Тенденция к нормализации показателей клинического анализа крови, снижению содержания С-реактивного белка Улучшение/стабилизация клинической картины Возможность перорального приема пищи и жидкости	Возбудитель идентифицирован Известна чувствительность возбудителя к АМП	Наличие соответствующего АМП Достаточная биодоступность АМП Спектр активности АМП Низкая вероятность лекарственных взаимодействий

- высокая биодоступность;
- отсутствие лекарственного взаимодействия на уровне всасывания;
- хорошая переносимость при приеме внутрь;
- длительный интервал дозирования.

При проведении САТ возможен перевод на другой пероральный препарат, но он должен быть активен в отношении установленного возбудителя и/или обладать доказанной эффективностью при данном заболевании. Предпочтение следует отдавать тому же ЛС, при наличии у него высокой биодоступности.

Другим ограничением для проведения ступенчатой терапии является нарушение всасывания антибиотика в ЖКТ.

Кроме снижения прямых расходов на лечение (стоимость лекарств и расходуемых материалов), ступенчатая терапия снижает затраты труда медицинских сестер на выполнение назначений, улучшает переносимость лечения. За рубежом ступенчатая терапия приводит и к сокращению сроков пребывания в стационаре. Больных пневмонией выписывают еще до завершения лечения — в течение первых двух-трех суток пероральной терапии, если температура и состояние больных остаются стабильными.

Вместе с тем при проведении САТ существует риск клинической неэффективности вследствие снижения комплаентности пациента при приеме препарата (желание пациента выполнять назначения врачей), поведения медицинского персонала (своевременность выполнения назначений врачей). Показана прямая зависимость между частотой приема АМП и приверженностью пациента: при однократном приеме она соста-

вила 84 %, при двукратном — 75 % и при трехкратном — 59 %. Поэтому предпочтение следует отдавать пероральным АМП, которые назначаются 1-2 раза в сутки [16]. При проведении САТ следует учитывать лекарственные взаимодействия, влияющие на биодоступность АМП.

Ступенчатая терапия может проводиться такими антибиотиками, как макролиды, защищенные пенициллины, фторхинолоны, цефалоспорины.

Перечень болезней, при которых проведены контролируемые клинические испытания САТ, включает пневмонию, инфекции урогенитального тракта, кожи и мягких тканей, остеомиелит, интраабдоминальные инфекции [17, 18], однако наибольшее число работ проведено по САТ внебольничной пневмонии.

Применение ступенчатой терапии недопустимо при тяжелых инфекциях, требующих для эффективного лечения высоких концентраций антибактериальных препаратов в крови (например, инфекционный эндокардит, менингит и т. п.) [1].

Таким образом, САТ является фармакоэкономически обоснованным режимом терапии, обеспечивающим преимущества как для пациента, так и для стационара. САТ может применяться в любых лечебных учреждениях. Она не влечет за собой дополнительных вложений и затрат, а требует лишь изменения привычных подходов врачей к антибактериальной терапии [7].

Список литературы

1. *Антимикробные и противогрибковые средства* / Под ред. проф. Ю. В. Немыгина. — М.: Ремедиум, 2002. — 324 с.
2. *МЗ РФ. Приказ № 163 от 27.08.2002. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения». ОСТ 91 500. 14,0001-2002.*
3. Филипп С., Томпсон Г. Что такое затратная эффективность? // *Клиническая фармакология и терапия.* — 1999. — Т. 8, № 1. — С. 51—53.
4. Воробьев П. А., Арсентьева М. В. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения цефепима (максипима) и импенема/циластатина (тиенама) // *Инфекции и антимикробная терапия.* — 2000. — Т. 2, № 5. — С. 139—143.
5. Суворова М. П., Яковлев С. В., Дворецкий Л. И. Ципрофлоксацин и комбинация цифотаксима и амикацина при тяжелой госпитальной пневмонии: результаты сравнительного открытого рандомизированного клинического фармакоэкономического исследования // *Инфекции и антимикробная терапия.* — 2001. — Т. 2, № 5. — С. 136—139.
6. Ноников В. Е., Ленкова Н. И., Константинова Т. Д. Ступенчатая (step-down) антибактериальная терапия пневмоний: клинические и фармакоэкономические аспекты // *Клиническая фармакология и терапия.* — 1999. — Т. 8, № 5. — С. 9—11.

7. *Страчунский Л. С., Веселов А. В., Кречиков В. А.* Моксифлоксацин: настоящее и будущее в ступенчатой терапии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 19—31.
8. *Мохов О. И.* Клинические исследования фармакоэкономической целесообразности применения фторхинолонов // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — Т. 44, № 7. — С. 7—14.
9. *Филипс С., Томпсон Г.* Что такое затратная эффективность? // Клиническая фармакология и терапия. — 1999. — Т. 8, № 1. — С. 51—53.
10. *Яковлев С. В.* Ступенчатая терапия внебольничных пневмоний. Результаты исследования цефуроксима и цефуроксима аксетила // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — Т. 43, № 6. — С. 7—11.
11. *Карпов О. И.* Комплаенс антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — Т. 44. — С. 837—839.
12. *Яковлев С. В.* Ступенчатая терапия внебольничных пневмоний. Результаты исследования цефуроксима и цефуроксима аксетила // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — Т. 43, № 6. — С. 7—11.
13. *Quintiliani R., Cooper B., Briceland L. et al.* / Economic impact streamlining antibiotic administration / *Am. J. Med.* — 1987. — Vol. 82, Suppl. 4A. — P. 391—394.
14. *Nathwani D.* Cost-effectiveness considerations for combination therapies. In: *Antibiotic combination therapy — the role of ciprofloxacin.* — Cambridge: Cambridge Medical Publications, 1997. — P. 19.
15. *Jewesson P.* Economic impact of intravenous -to-oral antibacterial stepdown therapy // *Clin. Drug. Invest.* — 1996. — Vol. 11 (Suppl. 2). — P. 1—9.
16. *Eisen S., Miller D., Woodward R. et al.* The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance // *Arch. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 150. — P. 1881—1884.
17. *Ramirez J.* Advances in antibiotic use: switchtherapy // *Curr. Ther. Res.* — 1993. — 55 (A). — P. 30—34.
18. *Janknecht R., van der Meer J.* Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins // *Antimicrob. Chemother.* — 1994. — Vol. 33. — P. 169—177.

ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛС

7.1. β -Лактамные антибиотики

В группу входят препараты, имеющие в структуре β -лактамное кольцо: природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. С учетом высокой клинической эффективности и низкой токсичности β -лактамные антибиотики составляют основу современной антимикробной терапии, занимая основное место при лечении различных бактериальных инфекций.

Механизм действия β -лактамов заключается в нарушении образования клеточной стенки бактерий за счет необратимого связывания с пенициллиносвязывающими белками (ПСБ) микробной стенки делящихся микроорганизмов. Эти белки по своей природе являются ферментами, обеспечивающими синтез бактериальной клеточной стенки. Нарушение их функции вызывает гибель микробной клетки. В свою очередь одинаковый механизм действия определяет сходные механизмы резистентности.

Пенициллины, цефалоспорины и монобактамы могут инактивироваться в результате гидролизующего действия особых ферментов — β -лактамаз, вырабатываемых рядом бактерий. Карбапенемы значительно более устойчивы к β -лактамазам.

β -Лактамы имеют целый ряд общих свойств — высокую клиническую эффективность, бактерицидное действие, синергизм с аминогликозидами, низкую токсичность, возможность перекрестной аллергии у пациентов и т. д. β -Лактамы составляют основу современной антимикробной терапии, занимая основное место при лечении различных бактериальных инфекций. Исключены из спектра активности β -лактамных антибиотиков облигатные и факультативные внутриклеточные микроорганизмы — риккетсии, хламидии, легионеллы и др.

Клиническая неэффективность при инфекциях, вызванных этими микроорганизмами, связана с ограниченной возможностью β -лактамов проникать внутрь клетки микроорганизма, прежде всего внутрь фагоцитов, где локализуется возбудитель. Микоплазмы обладают природной устойчивостью к β -лактамам. Также устойчивы ко всем β -лактамам метициллинорезистентные стафилококки.

Всасывание и биодоступность β -лактамов различны и разбираются в группах ЛС.

В крови β -лактамы связываются преимущественно с альбуминами в различной степени. Объем распределения составляет в среднем 20 л. Концентрация β -лактамов в большинстве тканей организма равна 30-70 % от плазменной. Большинство β -лактамов выводится с мочой в неизменном виде, некоторые частично метаболизируются в печени — изоксазолипенициллины (оксациллин), уреидопенициллины, цефалотин, цефотаксим, цефтриаксон, азтреонам. Цефеперазон в значительном количестве выводится с желчью.

Для β -лактамовых антибиотиков характерно бактерицидное действие, которое проявляется в концентрациях, превышающих МПК или близких им по значениям МБК. При дальнейшем увеличении максимальных концентраций антибиотика (C_{max}) скорость гибели бактерий не изменяется. Общее количество убитых микроорганизмов находится в зависимости от времени, в течение которого концентрации антибиотика превышают значение МПК ($T > MPK$). Учитывая отсутствие у β -лактамовых антибиотиков клинически значимого постантибиотического эффекта (ПАЭ), наиболее важным для достижения эффекта является поддержание между введениями антибиотика сывороточных концентраций, превышающих МПК.

После того как концентрация препарата превышает величину МПК возбудителя, дальнейшее увеличение концентрации теряет смысл, так как эффективность этих препаратов зависит в основном от времени, в течение которого концентрация антибиотика превышает МПК ($T > MPK$). В тех случаях, когда $T > MPK > 40-50\%$ от интервала между очередными дозами, применение β -лактамов эффективно более чем в 80 % случаев.

Практически у всех β -лактамовых антибиотиков величина $T > MPK_{90}$ по отношению к пневмококку составляет $> 40\%$ от интервала дозирования. При инфекциях, вызванных устойчивыми штаммами *S. pneumoniae*, только амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой и цефтриаксон сохраняют эффективную величину $T > MPK_{90}$. В отношении *H. influenzae* эффективные концентрации в крови имеют место при терапии амоксициллином в сочетании с клавулановой кислотой, цефиксимом и цефтриаксоном (табл. 7.1).

Таблица 7.1. Величина времени, превышающего МПК₉₀ (Т > МПК) для некоторых пероральных β-лактамных антибиотиков

Препарат	Доза (мг)/кратность приема	Т > МПК, % от интервала дозирования			
		PSSP	PISP	PRSP	HI
Амоксициллин + клавулановая кислота	875/125/2 раза	100	50	32	42
Цефаклор	500/3 раза	46	0	0	0
Цефуроксим	500/2 раза	73	41	0	35
Цефподоксим	200/2 раза	62	32	0	82
Цефиксим	400/1 раз	48	0	0	88
Цефтриаксон	1000/1 раз	100	72	42	100

Примечание. PSSP — *S. pneumoniae*, чувствительные к пенициллину, PISP — *S. pneumoniae* с промежуточной чувствительностью к пенициллину, PRSP — *S. pneumoniae*, резистентные к пенициллину, HI — *H. influenzae*.

У большинства β-лактамных препаратов концентрация в паренхиме легких меньше, чем в крови, в мокроте к концентрации намного меньше, чем в слизистой оболочке бронхов. Концентрация в жидкости, покрывающей эпителий нижних дыхательных путей, выше, чем в мокроте и бронхиальном секрете. При этом многие возбудители респираторных заболеваний (*H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus spp.*) находятся в просвете бронхов или в слизистой оболочке, в связи с чем для успешного лечения требуются адекватные дозы препаратов.

β-Лактамные средства в высоких дозах сохраняют свою эффективность в отношении пневмококков с промежуточной чувствительностью, в отличие от макролидов.

7.1.1. Пенициллины

Спектр активности

Пенициллин был открыт Александром Флемингом в 1928 г., однако коммерческое производство препарата бензилпенициллина (пенициллина G) стало доступным только в 40-е годы XX века.

После идентификации 6-аминопенициллинового ядра было создано большое количество производных, обладающих различными преимуществами в сравнении с бензилпенициллином по спектру активности, стабильности к действию β-лактамаз, по фармакокинетике. Спектр антимикробного действия пенициллинов представлен в табл. 7.2 и 7.3.

Таблица 7.2. Грамположительная и анаэробная активность пенициллинов

Микроорганизмы	Пенициллин, ампициллин	Ампициллин + сульбактам; амоксициллин + клавулан. к-та	Оксациллин	Карбенициллин, тикарциллин, мезлоциллин	Пиперациллин, азлоциллин
Стафилококки β-лактам (-)	+++	+++	+	+	++
Стафилококки β-лактам (+)	-	++	++	-	-
Стрептококки	+++	+++	+	+	+
Энтерококки	++	++	-	+	++
<i>Bact. fragilis</i>	-	++	-	+	+
Другие анаэробы	++	++	-	+	+

Таблица 7.3. Грамотрицательная активность пенициллинов

Микроорганизмы	Ампициллин	Амоксициллин + клавулан. кислота	Карбенициллин	Тикарциллин	Азлоциллин	Мезлоциллин	Пиперациллин
<i>E. coli</i>	+	++	+	+	++	++	++
Клебсиелла	-	++	-	-	?	+	+
<i>Pr. mirabil</i>	++	++	++	++	++	++	++
Другие протеи	-	-	+	+	+	++	++
Энтеробактерии	-	-	+	+	+	++	++
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	?	+	++	+	++
Другие псевдомонады							
<i>Pseudomonas</i>	-	-	-	-	-	-	+

Биосинтетические пенициллины

Природные пенициллины активны в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков (за исключением пенициллиназообразующих штаммов эпидермального и золотистого стафилококка, энтерококка); наиболее чувствительны стрептококки, особенно β-гемолитический стрептококк группы А.

Грамотрицательная флора нечувствительна (за исключением кокков — гонококка, менингококка; палочек — листерий, возбудителя дифтерии, сибирской язвы; спирохет — бледной спирохеты, лептоспиры, боррелии; спорообразующих анаэробов — клостридии; неспорообразующие анаэробов — пептострептококки, фузобактерии, актиномицеты. Пенициллины до сих пор сохраняют высокую активность при стрептококковой и менингококковой инфекции.

В связи с длительным и широким применением спектр действия природных пенициллинов в последнее время сузился за счет селекции штаммов с вторичной резистентностью.

В настоящее время только около 10 % стафилококков остаются чувствительными к природным пенициллинам. Пневмококки обладали высокой природной чувствительностью к пенициллину, но в последние 10 лет нарастает частота штаммов пневмококков, устойчивых к бензилпенициллину.

Полусинтетические пенициллины

- Пеницилиназоустойчивые пенициллины.
- **Оксациллин, диклоксациллин** — спектр антимикробного действия тот же, что у природных пенициллинов, а также пеницилиназообразующие стафилококки; активность оксациллина в отношении пеницилиназообразующего стафилококка выше, чем у пенициллина.

Аминопенициллины

- **Ампициллин, амоксициллин** — спектр и уровень активности ампициллина и амоксициллина сходны: активность в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков не уступает активности бензилпенициллина; к спектру антимикробного действия природных пенициллинов добавляется активность к гемофильной палочке, *Helicobacter pilori*, анаэробам (за исключением *B. fragilis*), некоторым микроорганизмам семейства *Enterobacteriaceae* (преимущественно внебольничные штаммы); имеются некоторые различия *in vitro*: амоксициллин несколько более активен против пневмококков, а ампициллин — против шигелл.

Антипсевдомонадные пенициллины

Делятся на две группы: карбоксипенициллины и уреидопенициллины — имеют более широкий спектр антимикробной активности, чем у аминопенициллинов. Активны в отношении многих грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку.

Карбоксипенициллины

- **Карбенициллин, тикарциллин** — по спектру действия сходны с аминопенициллинами (за исключением действия на *P. aeruginosa*), но активность против грамположительных кокков ниже; неактивны в отношении *E. faeca-*

lis. В отношении анаэробных микроорганизмов тикарциллин активен, за исключением *Bacteroides spp.*

Уреидопенициллины

— **Азлоциллин, пиперациллин** — *in vitro* более активны, чем карбоксипенициллины, в отношении грамотрицательных бактерий.

По возрастанию антипсевдомонадной активности «антисинегнойные» пенициллины располагаются в такой последовательности: карбенициллин > тикарциллин > пиперациллин = азлоциллин.

β -Лактамазы активно гидролизуют антипсевдомонадные пенициллины, поэтому их применение ограничивается синегнойной инфекцией с документированной чувствительностью.

Ингибиторозащищенные пенициллины

Основным механизмом резистентности бактерий к β -лактамам антибиотикам является выработка ими особых ферментов — β -лактамаз, которые разрушают β -лактамное кольцо этих препаратов. Этот защитный механизм является одним из ведущих для таких возбудителей, как *S. aureus*, *H. influenzae*, кишечная палочка, клебсиелла, *B. fragilis* и др. В целях его преодоления были получены соединения, ингибирующие β -лактамазы, — клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам, тазобактам, и на их основе созданы комбинированные препараты, получившие название ингибиторозащищенных пенициллинов. Сульбактам, кроме ингибирования β -лактамаз, обладает умеренной собственной антимикробной активностью, действуя на нейссерии, моракселлы и ацинетобактеры.

Соотношение компонентов в препаратах комбинированных полусинтетических пенициллинов

	Оральные формы	Парентеральные формы
Амоксициллин/клавуланат	2:1; 4:1; 8:1	5:1
Ампициллин/сульбактам	—	2:1
пиперациллин/тазобактам	—	8:1
тикарциллин/клавуланат	—	30:1

Наиболее часто применяемым препаратом этой группы является **амоксициллин/клавуланат**. Действует на все микроорганизмы, чувствительные к амоксициллину. Обладает более высокой антистафилококковой активностью (включая PRSA и некоторые штаммы *S. epidermidis*); активен против грамотрицательной флоры, продуцирующей β -лактамазы (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, кишечная палочка, протеи, клебсиеллы и др.);

обладает высокой антианаэробной активностью (включая *B. fragilis*).

Ампициллин/сульбактам в целом практически не отличается по антимикробному спектру от амоксициллина/клавуланата.

Тикарциллин/клавуланат — имеет следующие отличия от ингибиторозащищенных аминопенициллинов: активен против синегнойной палочки (но не превосходит тикарциллин); более активен в отношении многих нозокомиальных штаммов энтеробактерий.

Пиперациллин/тазобактам рассматривается как наиболее мощный ингибиторозащищенный пенициллин. Несколько превосходит тикарциллин/клавуланат по активности в отношении грамположительных кокков и энтеробактерий.

Большее клиническое значение при лечении инфекций, вызванных синегнойной палочкой, в группе пенициллинов имеют тикарциллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам.

Комбинированные полусинтетические пенициллины

Ампициллин/оксациллин, выпускающийся в соотношении 1:1 для приема внутрь и 2:1 для парентерального введения, является устаревшим препаратом. Эффективность пероральной формы ограничивается низкой биодоступностью компонентов. При парентеральном введении ввиду фиксированного соотношения компонентов доза оксациллина, как правило, оказывается заниженной. Попытка повышения ее до эффективных величин (8 г в сутки) влечет за собой превышение допустимых суточных доз ампициллина (12 г). Иногда используется при инфекциях неясной и смешанной этиологии (внебольничной пневмонии, инфекциях кожи и мягких тканей). Не следует применять для лечения нозокомиальных инфекций.

Фармакокинетика

Всасывание

Основные фармакокинетические свойства пенициллинов приведены в табл. 7.4-7.6.

Бензилпенициллин, карбокси- и уреидопенициллины в значительной степени разрушаются в желудке, поэтому применяются только парентерально.

Внутривенно и эндолюмбально вводят только натриевую соль пенициллина.

Феноксиметилпенициллин, оксациллин и аминопенициллины более кислотоустойчивы и могут назначаться внутрь. Наилучшим всасыванием в ЖКТ характеризуется амоксициллин — 75-93 %, и его биодоступность не зависит от пищи.

Таблица 7.4. Фармакокинетические характеристики пенициллинов

Препарат	Всасывание в ЖКТ, %	Пища снижает всасывание	Связывание с белками, %	Экскреция	T _{1/2} , ч	
					норма	клиренс креатинина <10 мл/мин
Природные						
Бензилпенициллин	20	—	60	Почки	0.5	10
Феноксиметилпенициллин	60	Нет	78	»	1	4
Антистафилококковые						
Оксациллин	30	Да	93	Почки, печень	0.5	1
Широкого спектра						
Ампициллин	40	Да	20-25	Почки	1	8
Амоксициллин	75-93*	Нет	17-20	»	1	8
Антисинегнойные						
Карбенициллин	—	—	47	»	1	15
Азлоциллин	—	—	30	Почки, печень	1	5
Пиперациллин	—	—	50	То же	1	4
Ингибиторозащищенные						
Амоксициллин/клавуланат	90/75	Нет	17/9	Почки/ Почки, печень	1/1	8
Ампициллин/сульбактам	50/ 70-80	»	20/38	Почки/ Почки	1/1	8
Тикарциллин/клавуланат	—	—	45/9	Почки/ Почки, печень	1/1	15
Пиперациллин/тазобактам	—	—	50/16	Почки, печень/ Почки	1/1	4

*Наиболее высокой биодоступностью (93 %) обладают специальные растворимые таблетки амоксициллина — *флемоксин солютаб*.

Всасывание феноксиметилпенициллина составляет 40-60 % (при приеме натощак концентрации в крови несколько выше). Хуже всасываются ампициллин (35-40 %) и оксациллин (25-30 %), причем пища значительно снижает их биодоступность. Всасывание ингибитора β-лактамаз клавуланата составляет 75 %.

В крови в различной степени связываются с белками, преимущественно с альбуминами. Объем распределения составляет в среднем 20 л, что свидетельствует о проникновении ЛС

Таблица 7.5. Фармакокинетические параметры полусинтетических пенициллинов

Препарат	Адсорбция, %	Влияние пищи на адсорбцию	C _{max} (ч) после		T _{1/2} (ч) при C _{l creat.} мл/мин	
			приема внутрь	введения в/м	> 80	< 60
Амоксициллин	75-90	Нет	2	—	1-1.3	8
Ампициллин	35-50	Сниж.	1.5-2	1	1-1.5	10-15
Карбенициллин	Нет	Не всасыв.	Не всасыв.	1	1-1.5	10-20
Оксациллин	30-33	Сниж.	0.5-1	0.5	0.5-0.7	1-3
Тикарциллин	Нет	Не всасыв.	Не всасыв.	0.5-1	1-1.2	15

Таблица 7.6. Пути элиминации и метаболизма пенициллинов

Препарат	Связь с белком, %	Печеночный метаболизм, %	Почечная экскреция, %	Удаление при гемодиализе
Пенициллин	35-60	20	60-80	Да
Оксациллин	80-90	50	40	Нет
Ампициллин	20-25	12-50	25-60 (внутри) 50-85 (в/в)	Да
Амоксициллин	17-20	30-50	50-70	»
Карбенициллин	45-50	2	До 90	»
Тикарциллин	45-65	10	90	»

в ткани. Концентрация β-лактамов в большинстве тканей органов равна 30-70 %.

Бензилпенициллин применяется внутримышечно, можно вводить внутривенно капельно; при менингитах возможно эндолумбальное введение натриевой соли.

Максимальная концентрация бензилпенициллина в сыворотке крови зависит от величины вводимой дозы, однако при введении среднетерапевтической разовой дозы (1 000 000 ЕД для чувствительных микроорганизмов) концентрация его быстро снижается и уже через 6 ч оказывается ниже средней терапевтической концентрации — средняя терапевтическая концентрация (СТК) 0.2 ЕД/мл. Для высокочувствительных микроорганизмов СТК равна 0.06 ЕД/мл (стрептококки группы А, природные штаммы пневмококка). Для бактерицидного действия на малочувствительные микроорганизмы и для преодоления вторичного снижения чувствительности многих штаммов грамположительных микроорганизмов концентрация пенициллина в сыворотке крови должна превышать СТК в 5-10 раз. Это может быть достигнуто введением больших доз

препарата (5 000 000–50 000 000 ЕД/сут). Режим введения бензилпенициллина зависит от локализации и тяжести поражения. Суточную дозу препарата, составляющую для взрослых 4–24 млн ЕД, разделяют не менее чем на 4 инъекции, а при использовании высоких доз — не менее чем на 6 инъекций.

Возможно сочетание внутривенного капельного и внутримышечного введения. Бензилпенициллин можно вводить в полости для быстрого получения бактерицидного уровня концентрации (но не калиевую соль).

Связь с белком бензилпенициллина невысокая — 35–60 %. При парентеральном введении антибиотик быстро и хорошо проникает в легкие, печень, почки, миоэпителий, несколько хуже — в миокард, костную ткань. Концентрация бензилпенициллина в большинстве тканей существенно ниже (в 2–3 раза) плазменной. В серозные и синовиальные полости бензилпенициллин проходит медленно и обнаруживается там в низких концентрациях. В высоких концентрациях препарат содержится в желчи и моче. Через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) препарат проникает умеренно, у больных менингитом проницаемость ГЭБ повышается. Высокая проницаемость ГЭБ для бензилпенициллина наблюдается также у недоношенных и новорожденных. Также незначительно проникает во внутриглазную жидкость, ткани предстательной железы.

Препарат хорошо проходит через плацентарный барьер. Концентрация пенициллина в крови плода составляет 10–50 % от его уровня в крови матери. Первые 6 дней жизни ребенка в связи с незрелостью фильтрационной функции почек препарат можно вводить 2 раза в сутки.

Бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин вводятся только внутримышечно. Обладают пролонгированным действием, поэтому их иногда называют «депо-пенициллины». Меленно всасываясь из места инъекции, создают более низкие, по сравнению с натриевой и калиевой солями бензилпенициллина, концентрации в сыворотке крови, поэтому их нельзя использовать при тяжелых острых инфекциях.

Терапевтические уровни бензилпенициллин прокаина в крови сохраняются в течение 18–24 ч, а бензатин бензилпенициллина — 3–4 нед.

Феноксиметилпенициллин. Кислотоустойчивая форма пенициллина применяется внутрь натощак для лечения нетяжелых инфекционных заболеваний у детей старше 2 лет. Спектр действия такой же, как и у бензилпенициллина, однако концентрация в плазме крови значительно ниже. Концентрация в плазме крови взрослых после орального приема 0.5 г феноксиметилпенициллина аналогична внутримышечному введению 300 000 ЕД бензилпенициллина (1 мг = 1610 ЕД пенициллина). Назначают взрослым по 0.5–1.0 г 4 раза в день, возмож-

Таблица 7.7. Сравнительная характеристика ампициллина и амоксициллина

Показатель	Ампициллин	Амоксициллин
Активность против:		
<i>S. pneumoniae</i>	++	+++
<i>H. pylori</i>	+	+++
продуцентов β-лактамаз	—	—
Путь введения	Внутрь, в/м, в/в	Внутрь
Всасывание в ЖКТ	40 %	75-95 %
Влияние пищи на биодоступность	снижает в 2 раза	Не влияет
Уровень в мокроте	Низкий	Высокий
Уровень в моче	Высокий	Очень высокий
НР	Диарея (часто)	Диарея (редко)

но чередование его с бензилпенициллином: утром и вечером бензилпенициллин, днем 2-3 раза феноксиметилпенициллин.

Оксациллин может назначаться не только парентерально, но и внутрь. Максимальная концентрация в крови отмечается через 1 ч после приема внутрь. Имеют большое сродство к белкам плазмы (88-95 %); плохо проникают через ГЭБ и в серозные полости.

Ампициллин — биодоступность при приеме натошак — 30-40 %. Парентеральное применение ампициллина позволяет получить концентрацию в крови в 2-3 раза выше, чем при приеме внутрь. C_{max} в крови после приема внутрь отмечается через 1-2 ч. Связь с белком низкая (10-31 %).

При внутримышечном и внутривенном введении препарат хорошо проникает в ткани, распределяясь в них равномерно в достаточных концентрациях. Плохо проходит через ГЭБ, его концентрация в спинномозговой жидкости составляет 30-35 % плазменной. По остальным фармакокинетическим характеристикам антибиотик мало отличается от других полусинтетических пенициллинов.

Амоксициллин — всасывается лучше, чем ампициллин (биодоступность 95 %). В толстом кишечнике концентрация амоксициллина невелика, и применять его для лечения кишечных инфекций нецелесообразно.

Сравнительная характеристика ампициллина и амоксициллина представлена в табл. 7.7.

Карбенициллин — кислотолабильный препарат. Назначают парентерально. Хуже, чем амоксициллин, проникает в ткани и серозные полости, через ГЭБ. Связь с белком — 26-47 %. В высоких концентрациях содержится в желчи и моче.

Карфециллин — фениловый эфир карбенициллина. Активен при приеме внутрь, гидролизуеться в ЖКТ с освобождением карбенициллина и фенола. Спектр действия препарата та-

кой же, как у карбенициллина. Наибольшее значение имеет активность препарата в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus spp.* всех видов (индолположительных и индолотрицательных). По фармакокинетике принципиальных отличий от ампициллина не имеет, выводится почками. Применяется преимущественно при инфекциях мочевых путей.

Азлоциллин и пиперациллин — вводят внутривенно. $T_{1/2}$ составляет 0.9-1.3 ч и 1 ч соответственно. Метаболизируются около 30 %. Выводятся преимущественно почками в неизменном виде. Хорошо проникает в желчь и бронхиальный секрет, пиперациллин еще и в костную ткань. Назначают по 1-2 г 4 раза в день.

Распределение. Пенициллины распределяются во многие органы, ткани и биологические жидкости. Создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости. Наиболее высокие уровни в желчи характерны для уреидопенициллинов. В небольших количествах проникают через плаценту и в грудное молоко. Плохо проходят через гематоэнцефалический и гематоофтальмический барьер, а также в предстательную железу. При менингите проницаемость гематоэнцефалического барьера увеличивается.

Метаболизм. Клинически значимой биотрансформации в печени могут подвергаться оксациллин (до 45 %) и уреидопенициллины (до 30 %). Другие пенициллины практически не метаболизируются и выводятся из организма в неизменном виде. Среди ингибиторов β -лактамаз наиболее интенсивно метаболизируется клавуланат (около 50 %), в меньшей степени — сульбактам (около 25 %), еще слабее — тазобактам.

Выведение. Большинство пенициллинов экскретируются почками. Бензилпенициллин выводится почками в неизменном виде путем фильтрации и секреции. Несмотря на почечный путь экскреции, препарат может использоваться у больных с легкой и средней степенью почечной недостаточности в стандартных режимах. При снижении клиренса креатинина ниже 30 мл/мин сокращается количество инъекций с 4 до 3.

$T_{1/2}$ составляет в среднем около 1 ч (кроме депо-пенициллинов) и значительно возрастает при почечной недостаточности. Оксациллин и уреидопенициллины имеют два пути элиминации — почки и билиарная система. Их $T_{1/2}$ в меньшей степени изменяется при нарушении функции почек.

Почти все пенициллины полностью удаляются при гемодиализе. Концентрация пиперациллин/тазобактама снижается при проведении гемодиализа на 30-40 %.

НР

Обычно пенициллины хорошо переносятся. Наиболее частыми НР пенициллинов являются аллергические реакции как немедленного, так и замедленного типа: крапивница, сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок (чаще при использовании бензилпеницилина). Аллергия является перекрестной ко всем антибиотикам пенициллиновой группы. У некоторых пациентов с аллергией на цефалоспорины может отмечаться аллергия и на пенициллины (15-18 %).

При применении аминопенициллинов иногда отмечается неаллергическая «ампициллиновая» макулопапулезная сыпь (5-10 %), которая не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата. «Ампициллиновая» сыпь отмечается у 75-100 % пациентов с инфекционным мононуклеозом, получающих аминопенициллины (нельзя применять при этом заболевании).

Терапевтический диапазон доз природных пенициллинов настолько велик, что позволяет использовать дозы препаратов, составляющие 500 000 ЕД/кг в сутки и более. Бензилпенициллин в этих дозах может оказывать нейротоксическое действие при повышении проницаемости ГЭБ (у новорожденных, при токсикозах, гипоксических состояниях, менингитах).

Может отмечаться неврологическая симптоматика: головная боль, тремор, судороги (чаще у детей и у пациентов с почечной недостаточностью при применении карбенициллина или очень высоких доз бензилпенициллина); психические расстройства (при введении высоких доз бензилпенициллин прокаина).

Со стороны ЖКТ могут быть боли в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при применении ампициллина и ингибиторозащищенных пенициллинов). При использовании оксациллина в дозах более 6 г в сутки или ингибиторозащищенных пенициллинов могут отмечаться НР со стороны печени.

При использовании высоких доз калиевой соли бензилпенициллина у пациентов с почечной недостаточностью, а также при сочетании ее с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ может развиваться гиперкалиемия. При применении высоких доз натриевой соли бензилпенициллина может развиваться гипернатриемия, что может сопровождаться появлением или усилением отеков у пациентов с сердечной недостаточностью, повышением артериального давления (корригируется применением солей калия). При применении антипсевдомонадных карбокси- и уреидопенициллинов серьезными побочными реакция-

ми могут быть гипернатриемия и гипокалиемия, особенно при сердечной и почечной недостаточности, так как все инъекционные формы этих ЛС содержат натрий в следующих количествах в мэкв/г:

карбенициллин — 4.7;
тикарциллин — 5.2;
азлоциллин — 2.7;
пиперациллин — 1.98.

При парентеральном применении пенициллинов возможны местные реакции: болезненность и инфильтраты при внутримышечном введении (особенно калиевой соли бензилпенициллина), флебиты при внутривенном введении (чаще при применении карбенициллина).

Введение депо-пенициллинов (бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин) может приводить к развитию сосудистых осложнений: синдрома Онэ (ишемия и гангрена конечностей при введении в артерию), синдрома Николау (эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену). **Во избежание подобных осложнений следует соблюдать правила введения депо-пенициллинов: препараты вводятся строго внутримышечно в верхний наружный квадрант ягодицы; пациент во время инъекции должен находиться в горизонтальном положении; непосредственно перед введением препарата необходимо потянуть поршень шприца на себя, чтобы убедиться в том, что игла не находится в сосуде.**

Возможны гематологические реакции: анемия, нейтропения (чаще при использовании оксациллина); нарушение агрегации тромбоцитов, иногда тромбоцитопения (при применении карбенициллина, реже — уреидопенициллинов), и кровоточивость, связанная с дисфункцией мембран тромбоцитов.

Очень редко со стороны почек могут отмечаться транзиторная гематурия (оксациллин), интерстициальный нефрит.

Показания к применению

Природные пенициллины

В зависимости от особенностей и тяжести течения инфекции возможно применение парентеральных (обычных или пролонгированных) или оральных лекарственных форм природных пенициллинов при следующих состояниях: инфекциях, вызванных *S. pyogenes*, и их последствиях (тонзиллофарингит, скарлатина, рожистое воспаление, круглогодичная профилактика ревматизма); пневмококковых инфекциях (пневмония, менингит, сепсис); инфекциях, вызванных другими стрептококками (инфекционный эндокардит — в комбинации с гентамицином или стрептомицином, профилактика эндо-

кардита в стоматологии — феноксиметилпенициллин), менингококковой инфекции; сифилисе; лептоспирозе; клещевом боррелиозе; газовой гангрене; актиномикозе.

Поскольку пролонгированные пенициллины не создают высоких концентраций в крови и практически не проникают через гематоэнцефалический барьер, они не применяются для лечения тяжелых инфекций. Показания к их использованию ограничиваются лечением сифилиса (кроме нейросифилиса), рожистого воспаления, скарлатины, длительной профилактикой ревматической лихорадки.

Феноксиметилпенициллин применяется для лечения легких стрептококковых инфекций (тонзиллофарингит, рожистое воспаление).

В связи с нарастанием устойчивости гонококков к пенициллину его эмпирическое применение при гонорее не оправдано.

Полусинтетические пенициллины

Оксациллин — препарат первого выбора при подтвержденной или предполагаемой стафилококковой инфекции различной локализации: инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов; пневмония, инфекционный эндокардит, сепсис.

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

Основные показания для применения этих препаратов совпадают. Назначение аминопенициллинов более обоснованно при легких и неосложненных инфекциях, а их ингибиторозащищенных производных — при более тяжелых или рецидивирующих формах, а также при наличии данных о высокой частоте распространения β-лактамазопродуцирующих бактерий. Путь введения (парентерально или внутрь) выбирается в зависимости от тяжести инфекции. Для приема внутрь более целесообразно использовать амоксициллин или амоксициллин/клавуланат.

Препараты данной группы применяются для лечения бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей (средний отит, синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония); внебольничных инфекций мочевыводящих путей (острый цистит, пиелонефрит); менингита, вызванного гемофильной палочкой или *L. monocytogenes* (ампициллин в высокой дозе внутривенно); терапии эндокардита (ампициллин в сочетании с гентамицином или стрептомицином) и его профилактики; лечения кишечных инфекций — шигеллеза, сальмонеллеза (ампициллин); эрадикации *H. pylori* (амоксициллин).

Дополнительными показаниями являются инфекции кожи

и мягких тканей; интраабдоминальные инфекции, инфекции органов малого таза, периоперационная профилактика в хирургии.

Карбоксипенициллины, уреидопенициллины и их ингибиторозащищенные соединения

Карбоксипенициллины в настоящее время потеряли клиническое значение и практически полностью вытеснены пиперациллином или комбинированными препаратами (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам). Уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин) в комбинации с аминогликозидами применяются при синегнойной инфекции (в случае чувствительности *P. aeruginosa*).

Тикарциллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам используются для лечения тяжелых, преимущественно нозокомиальных, смешанных (аэробно-анаэробных) инфекций различной локализации, таких как инфекции дыхательных путей (нозокомиальная пневмония, включая вентиляционную; эмпиема плевры, абсцесс легкого); инфекции кожи и мягких тканей (включая диабетическую стопу); интраабдоминальные и тазовые инфекции; послеродовые гнойно-септические осложнения; инфекции желчевыводящих путей, желчный перитонит, абсцессы печени; осложненные инфекции мочевыводящих путей; инфекции на фоне нейтропении.

Противопоказаны пенициллины при гиперчувствительности к препаратам этой группы. Требуется осторожное применение при наличии указаний на аллергические реакции при применении других β -лактаменных антибиотиков.

Лекарственные взаимодействия

Синергизм в отношении синегнойной палочки проявляют азлоциллин и пиперациллин с аминогликозидами и цiproфлоксацином. Оксациллин не следует сочетать с рифампицином ввиду антагонизма. При сочетании ампициллина с аллопуринолом возрастает риск развития «ампициллиновой» сыпи. Применение высоких доз бензилпенициллина калиевой соли в сочетании с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ повышает риск развития гиперкалиемии. Требуется соблюдать осторожность при сочетании антисинегнойных пенициллинов с антикоагулянтами и антиагрегантами ввиду потенциального риска повышенной кровоточивости. Не рекомендуется сочетать с тромболитиками.

7.1.2. Цефалоспорины

Цефалоспориновые антибиотики используются в клинической практике с начала 60-х годов. Синтезировано более 50 ЛС.

Цефалоспорины являются одним из самых обширных классов антибиотиков. Наиболее распространена классификация цефалоспоринов по поколениям (табл. 7.8).

Внутри каждого поколения выделяют препараты для парентерального и перорального применения и препараты с антисинегнойной и антианаэробной активностью.

Спектр активности

Спектр антимикробной активности цефалоспоринов представлен в табл. 7.9.

Следует отметить «пробелы» в спектре активности, характерные для всех цефалоспоринов. Они не активны в отношении метициллинорезистентных стафилококков, энтерококков, листерий, микобактерий, внутриклеточных возбудителей (легионелл, хламидий, микоплазм).

По активности против анаэробов большинство цефалоспоринов обладают умеренной активностью против фузобактерий, пептококков, пептострептококков и не действуют на неспорообразующих анаэробов группы *B. fragilis*.

Цефалоспорины I поколения (ЦС-I) имеют узкий спектр антимикробной активности. В современной клинической практике основное значение имеет их активность против стафилококков (метициллиночувствительных) и стрептококков.

Таблица 7.8. Классификация цефалоспоринов

	I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение
Парентеральные	Цефалотин Цефазолин	Цефуроксим Цефамандол <i>Цефокситин</i>	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтазидим* Цефоперазон* Цефтизоксим Цефоперазон/ сульбактам**	Цефепим* Цефпиром
Пероральные	Цефалексин Цефадроксил	Цефаклор Цефуроксим аксетил	Цефиксим Цефтибутен	

*Препараты с активностью в отношении *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов; выделено курсивом — препарат с выраженной антианаэробной активностью.

**Комбинация цефоперазона с ингибитором β -лактамаз — сульбактамом, обладает антисинегнойной и антианаэробной активностью.

Таблица 7.9. Спектр антимикробной активности цефалоспоринов

Микроорганизмы	ЦС-I це- фазолин	ЦС-II це- фуросим	ЦС-II це- факлор	ЦС-III цефотак- сим/цеф- триаксон	ЦС-III цефтази- дим	ЦС-III цефоне- разон/ сульбак- там	ЦС-IV цефепим, цефтрион
Метициллинчувствительные стафилококки	++	++	++	+	+	+	++
<i>S. pyogenes</i>	+++	+++	+++	+++	+	+	+++
<i>S. pneumoniae</i>	+	+	+	+++	+	+	+++
<i>N. gonorrhoeae, N. meningitidis</i>	+	+	+	+++	+++	+++	+++
<i>H. influenzae, M. catarrhalis</i>	+	+	+	+++	+++	+++	+++
<i>Enterobacteriaceae:</i>							
<i>Shigella spp.</i>	+	+++	+	+++	+++	+++	+++
<i>Salmonella spp.</i>	+	+++	+	+++	+++	+++	+++
<i>E. coli</i>	+	+++	+	+++	+++	+++	+++
<i>P. mirabilis</i>	+	+	+	+++	+++	+++	+++
<i>P. vulgaris</i>	+	+	+	+++	+++	+++	+++
<i>Klebsiella spp.</i>	-	+	-	+++	+++	+++	+++
<i>Enterobacter spp.</i>	-	+	-	+++	+++	+++	+++
<i>Citrobacter spp.</i>	-	+	-	+++	+++	+++	+++
<i>Serratia spp.</i>	-	+	-	+++	+++	+++	+++
<i>Providencia spp.</i>	-	+	-	+++	+++	+++	+++
<i>P. aeruginosa</i>	-	+	-	+++	+++	+++	+++
<i>Acinetobacter spp.</i>	-	+	-	+	+	+	+

* Обладают активностью *in vitro*, но не применяются в клинической практике для лечения инфекций, вызванных данным возбудителем.

** Не активны в отношении нозокомальных штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцирующих БЛРС; *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.* и *Providencia spp.*, являющихся гиперпродуцентами хромосомных β-лактамаз класса AmpC.

Они не активны в отношении MRSA и энтерококков. Последние годы регистрируются пенициллинорезистентные штаммы пневмококка, устойчивые к препаратам этого поколения.

Цефалоспорины II поколения (ЦС-II) отличаются от ЦС-I более высокой активностью против грамотрицательных микроорганизмов (гонококков, менингококков, гемофил, *M. catarrhalis*, *E. coli*, шигелл, сальмонелл, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, клебсиелл), против *S. pneumoniae*, по действию на стафилококки и стрептококки близки к ЦС-I. Следует отметить, что пероральный ЦС-II цефаклор менее активен против гемофила и пневмококков, чем цефуросим.

Цефалоспорин II поколения — цефокситин (из группы цефамицинов) наиболее активен в отношении анаэробных микроорганизмов, но по сравнению с цефуросимом менее активен в отношении анаэробных бактерий.

Несмотря на хорошую активность *in vitro*, ЦС-II не применяются для лечения кишечных инфекций и менингита вследствие большей эффективности цефалоспоринов III поколения (цефотаксима и цефтриаксона).

Цефалоспорины III поколения (ЦС-III) обладают более высокой, чем ЦС-I-II поколений, активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов (гонококков, менингококков, гемофил, *M. catarrhalis*, представителей семейства *Enterobacteriaceae*), пневмококков (в том числе пенициллинорезистентных штаммов), высокоактивны против других стрептококков, однако несколько уступают ЦС-I-II по антистафилококковой активности.

Необходимо отметить, что все ЦС-III не действуют на представителей семейства *Enterobacteriaceae*, имеющих механизмы приобретенной резистентности: БЛРС-продуцирующие штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae*, штаммы энтеробактера, цитробактера, сerratии и провиденции, являющиеся гиперпродуцентами хромосомных β-лактамаз класса AmpC.

Среди ЦС-III два препарата — цефоперазон и, особенно, цефтазидим — обладают клинически значимой антисинегнойной активностью. Однако по активности против стрептококков и пневмококков антисинегнойные цефалоспорины уступают цефуросиму, цефотаксиму и цефтриаксону.

Цефоперазон/сульбактам представляет собой комбинацию антисинегнойного ЦС-III — цефоперазона с ингибитором β-лактамаз — сульбактамом в соотношении 1:1, т. е. является ингибиторозащищенным цефалоспорином. Обладает высокой активностью против β-лактамазпродуцирующих микроорганизмов: грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, ацинетобактера, *B. fragilis* и других неспорообразующих анаэробов.

Пероральные ЦС-III (цефиксим и цефтибутен) обладают более узким спектром активности, чем парентеральные препа-

раты того же поколения. Это прежде всего касается активности против пенициллинорезистентных пневмококков и связано с относительно невысокой биодоступностью и меньшей степенью аффинности к ПСБ у этих препаратов.

ЦС-IV — цефепим, цефпиром — имеют наиболее широкий спектр активности, сходный со спектром активности ЦС-III, но более активны в отношении штаммов энтеробактера, цитробактера, сerratии и провиденции, продуцирующих хромосомные AmpC β -лактамазы, *P. aeruginosa* и стафилококков. По действию на пневмококки, другие стрептококки, анаэробы ЦС-IV близки к ЦС-III.

Фармакокинетика

Цефалоспорины для парентерального и перорального применения значительно различаются по своим фармакокинетическим характеристикам (табл. 7.10).

Пероральные цефалоспорины быстро и хорошо всасываются при приеме внутрь, биодоступность составляет от 40-50 % (цефиксим) до 95 % (цефалексин, цефаклор). Одновременный прием с пищей замедляет скорость всасывания цефаклора и цефтибутена, однако не снижает биодоступность этих препаратов. Цефуроксим аксетил является пролекарством, гидролизуется в ЖКТ с высвобождением активного цефуроксима, причем пища способствует этому процессу.

Цефалоспорины распределяются во многие органы, ткани и секреты (легкие, почки, печень, мышцы, кожа и мягкие ткани, кости, синовиальную, плевральную, перикардальную и перитонеальную жидкость). Проникают через плаценту. ЦС-III (цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим), а также ЦС-IV — цефепим хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и могут использоваться для терапии менингитов. ЦС-II — цефуроксим проникает через ГЭБ только при воспалении мозговых оболочек. Хорошо проникают через капсулы абсцессов. Продукты распада тканей не влияют на их эффективность. По показаниям для получения очень высоких концентраций цефалоспорины могут вводиться непосредственно в очаг инфекции.

Большинство цефалоспоринов не метаболизируются. Исключением является цефотаксим, 30-50 % введенной дозы которого подвергается биотрансформации с образованием активного метаболита — дезацетилцефотаксима, обладающего антимикробной активностью и более длительным (по сравнению с цефотаксимом) $T_{1/2}$ — 1.5 ч.

$T_{1/2}$ большинства цефалоспоринов составляют 1-2 ч, что обуславливает необходимость назначения антибиотиков этой группы 3-4 раза в сутки. Более длительные $T_{1/2}$ (3-4 ч) имеют пероральные ЦС-III цефиксим и цефтибутен, их принимают 1

Таблица 7.10. Фармакокинетические характеристики цефалоспоринов

Цефалоспорины	Всасывание при приеме внутрь	Пища снижает всасывание	Биодоступность, %	Связывание с белками, %	$T_{1/2}$, ч	Метаболизм	Пути выведения
Парентеральные							
Цефазолин	—	—	—	85	2	Нет	Почки — 80 %
Цефуросим	—	—	—	50	1.5	»	Почки — 80 %
Цефотаксим	—	—	—	40*	Цефотаксим — 1, дезацетилцефотаксим — 1.5	Да, 50 %, метаболит дезацетилцефотаксим обладает антимикробной активностью	Почки — 20-36 % (цефотаксим)
Цефтриаксон	—	—	—	85-95**	5-7	Нет	Почки — 60 %, печень — 40 %
Цефоперазон	—	—	—	82-93	2	»	Печень — 70-75 %, почки — 25-30 %
Цефтазидим	—	—	—	10-15	2	»	Почки — 80-90 %
Цефепим	—	—	—	19	2	»	Почки — 85 %

Цефалоспорины	Всасывание при приеме внутрь	Пища снижает всасывание	Биодоступность, %	Связывание с белками, %	$T_{1/2}$, ч	Метаболизм	Пути выведения
Пероральные							
Цефалексин	Быстро	Нет, но несколько замедляет	95	15	1	Нет	Почки — 80 %
Цефуроксим аксетил	»	Нет, наоборот, лучше при приеме с пищей	Натощак 37, с пищей 50-70	50	1.5	Да, является пролекарством и во время всасывания гидролизуется до активного цефуроксима	Почки — 80-90 %
Цефаклор	»	Нет, но несколько замедляет	95	25	0.5-1	Нет	Почки — 85 %
Цефиксим	»	То же	40-50	65	3-4	»	Почки — 50 %, печень — 10 %
Цефтибутен	»	То же	75-95	60-65	2.5-3	Да	Почки — 60-70 % в неизмененном виде

* Связывается с белками плазмы крови на 40 %, не вытесняет билирубин из соединения с альбуминами плазмы, поэтому предпочтителен у новорожденных.

** Связывается с белками плазмы крови на 85-95 %, способен вытеснять билирубин из соединения с альбуминами плазмы, поэтому не рекомендуется у новорожденных ввиду риска развития ядерной желтухи.

раз в сутки. Наиболее длительным $T_{1/2}$ обладает ЦС-III цефтриаксон (до 6-8 ч), который при большинстве инфекций применяется 1 раз в сутки, а при менингите — 1-2 раза в сутки.

Большинство цефалоспоринов выделяются почками в неизмененном виде, создавая высокие концентрации в моче. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения (печень и почки).

НР

В целом цефалоспорины хорошо переносятся. Наиболее частые нежелательные явления при их применении — аллергические реакции (2-3 %) — крапивница, кореподобная сыпь, лекарственная лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, анафилактический шок. Примерно у 10 % больных с гиперчувствительностью к пенициллину возникают перекрестные аллергические реакции на цефалоспорины.

При терапии цефалоспоридами возможны гематологические реакции — лейкопения, гемолитическая анемия и др.

Некоторые цефалоспорины, имеющие в структуре метилтетразольную группу в позиции 3 (цефамондол, цефметазол, цефоперазон), при приеме алкоголя вызывают дисульфирам-подобные реакции, а также геморрагический синдром в результате нарушения синтеза протромбина и всасывания витамина К в кишечнике. Геморрагический синдром при применении этих цефалоспоринов встречается в 1 % случаев, но риск возрастает при применении у пожилых людей и у больных с почечной или печеночной недостаточностью.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта встречаются нечасто (около 2 %) — отмечаются боли в животе, тошнота, рвота, диарея (чаще при применении оральных препаратов), описаны случаи развития псевдомембранозного колита; со стороны печени возможно обратимое повышение активности трансаминаз, возникновение холестаза и псевдохолеликтаза (при применении цефтриаксона). Парентеральные цефалоспорины, выделяющиеся с желчью (цефоперазон, цефтриаксон), диарею вызывают чаще.

Из нежелательных реакций цефалоспоринов следует отметить местную болезненность и инфильтраты при внутримышечном введении; флебиты при внутривенном введении наблюдаются редко (менее 1 %).

При применении цефалоспоринов I поколения (цефалоридин — снят с применения) были описаны нефротоксические эффекты, особенно в сочетании с аминогликозидами. Цефалоспориновые антибиотики не обладают тератогенным или эмбриотоксическим действием и при необходимости могут применяться при лечении беременных.

Показания к применению

В настоящее время можно выделить следующие основные показания к назначению цефалоспоринов.

ЦС-I в настоящее время применяются для лечения инфекций, вызванных стрептококками (но не пневмококками и энтерококками) и метициллиночувствительными стафилококками. Основные показания для назначения пероральных ЦС-I: стрептококковый тонзиллофарингит и внебольничные инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к ним стрептококками и стафилококками.

Применение ЦС-I при инфекциях мочевыводящих и дыхательных путей в настоящее время нельзя считать рациональным в связи с узким спектром активности, распространением устойчивости среди наиболее вероятных возбудителей и появлением в клинической практике более эффективных антибактериальных препаратов.

ЦС-II можно назначать при всех показаниях, перечисленных для ЦС-I, а также при инфекциях верхних (острый средний отит, острый синусит) и нижних (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония) дыхательных путей, инфекциях мочевыводящих путей (острый цистит, пиелонефрит), для периперационной профилактики в хирургии (предпочтение в этих случаях отдается цефуроксиму).

Цефуроксим и цефуроксим аксетил успешно используются при проведении ступенчатой терапии.

Цефаклор уступает цефуроксиму аксетилу по активности в отношении респираторных возбудителей (пневмококков и гемофила), недостаточно хорошо проникает в жидкость среднего уха, поэтому не рекомендуется для лечения острых средних отитов.

ЦС-III назначают для терапии тяжелых внебольничных и нозокомиальных инфекций. Парентеральные препараты без антисинегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон) применяют для лечения тяжелых, угрожающих жизни инфекций, вызванных стрептококками, пневмококками, гемофилами, менингококками, энтеробактериями, таких как тяжелые формы инфекций дыхательных путей (пневмония, абсцесс легкого и эмпиема плевры — в комбинации с препаратами с антианаэробной активностью), мочевыводящих путей, инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальных и тазовых инфекциях (в сочетании с антианаэробными препаратами), при генерализованном сальмонеллезе, менингите и сепсисе.

Эти препараты могут использоваться для лечения некоторых инфекций в амбулаторной практике, например при острой гонорее (цефтриаксон), а также при остром среднем отите у детей.

ЦС-III с антисинегнойной активностью (цефоперазон, цефтазидим) применяют при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*. Антисинегнойные ЦС-III обычно являются одним из обязательных компонентов при комбинированной антибиотикотерапии инфекций на фоне нейтропении.

Цефоперазон и цефтазидим не рекомендуются для терапии пневмококковых инфекций, так как они обладают более низкой активностью против *S. pneumoniae*, чем другие ЦС-III. Цефоперазон/сульбактам назначается при тех же показаниях, что и цефоперазон, однако комбинация имеет преимущества при лечении абсцессов легких, эмпиемы плевры, интраабдоминальных и тазовых инфекций, вследствие высокой антианаэробной активности, а также инфекций, вызванных бактериями рода ацинетобактер.

Использование ЦС-III-IV для периоперационной профилактики в хирургии нерационально, прежде всего из-за их недостаточной активности против *S. aureus*.

Показания к назначению пероральных ЦС-III (цефиксима и цефтибутена) ограничены и включают случаи ступенчатой терапии после применения парентеральных ЦС-III при лечении инфекции мочевыводящих путей, особенно у детей, беременных и кормящих женщин, инфекции дыхательных путей (цефтибутен не рекомендуется при возможной пневмококковой этиологии).

ЦС-IV используются для терапии тяжелых, преимущественно нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными возбудителями (энтеробактериями — энтеробактером, цитробактером, серрацией и провиденцией, резистентными к ЦС-II-III за счет гиперпродукции хромосомных AmpC β-лактамаз, а также *P. aeruginosa*), в том числе для лечения пневмонии, осложненных инфекций мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальных и тазовых инфекций (в сочетании с антианаэробными препаратами), при менингите, сепсисе и нейтропенической лихорадке. По сравнению с цефалоспориными III поколения более активны в отношении грамположительных кокков.

Лекарственные взаимодействия цефалоспоринов

Не рекомендуется смешивать ЦС с другими препаратами в одном шприце или инфузионной системе; необходимо соблюдать рекомендации производителя по использованию определенных растворителей. На всасывание пероральных ЦС в кишечнике могут влиять пища, одновременный прием антацидов.

При сочетании ЦС с аминогликозидами или петлевыми диуретиками, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, возможно повышение риска нефротоксичности.

При сочетании цефоперазона с антикоагулянтами, антиагрегантами и тромболитиками увеличивается риск развития кровотечений.

Цефамондол, цефметазол, цефоперазон обладают дисульфирамоподобным эффектом, поэтому недопустимо принимать алкоголь во время терапии этими препаратами (см. ранее).

7.1.3. Карбапенемы

В России применяются два антибиотика из группы карбапенемов: имипенем и меропенем. В 2005 г. ожидается третий — эртапенем.

Спектр активности

Карбапенемы имеют самый широкий из всех β -лактамов спектр активности. Спектр антимикробной активности карбапенемов представлен в табл. 7.11 и 7.11-А.

Все карбапенемы высокоактивны в отношении штаммов пневмококков, резистентных к пенициллину (МПК₉₀ составляет для имепенема 0.25 мг/л, для эртапенема 0.5 мг/л и для меропенема 1 мг/л).

Имипенем и эртапенем *in vitro* проявляют более высокую активность в отношении грамположительных аэробов (48 мг/л.)

Метициллинорезистентные (оксациллинрезистентные) штаммы стафилококков устойчивы к карбапенемам, как и к другим β -лактамным антибиотикам.

Спектр активности карбапенемов включает грамотрицательные бактерии; меропенем *in vitro* немного активнее имепенема и эртапенема в отношении многих штаммов грамотрицательных бактерий, в том числе устойчивых к цефалоспоридам III-IV поколений.

В отношении *P. aeruginosa* меропенем *in vitro* проявляет самую высокую активность среди всех β -лактамных антибиотиков с антипсевдомонадной активностью. Эртапенем неактивен в отношении синегнойной палочки и других неферментирующих микроорганизмов (*Acinetobacter spp.*).

Карбапенемы проявляют высокую активность в отношении анаэробных микроорганизмов. Чувствительность анаэробных бактерий к карбапенемам выше, чем к другим антибиотикам с анаэробным действием — цефокситиму, линкомицину; чувствительность анаэробных микроорганизмов к карбапенемам и метронидозолу сравнима, за исключением *Peptostreptococcus*, когда более активны карбапенемы.

Таблица 7.11. Спектр антимикробной активности карбапенемов

Микроорганизмы	Чувствительны	Резистентны	Примечания
Грамотрицательные аэробы. Меропенем превосходит по активности имипенем	<i>Enterobacriaceae</i> ; НФБ: <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> ; <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> ; <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i>	<i>B. cepacia</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>Flavobacterium spp.</i> , <i>Legionella spp.</i>	К карбапенемам чувствительны нозокомиальные штаммы энтеробактерий, резистентные к другим антибиотикам. Меропенем более активен против штаммов <i>P. aeruginosa</i> , частота резистентности которой к имипенему может достигать 15-30 %
Грамположительные аэробы. Имипенем превосходит по активности меропенем	<i>S. pyogenes</i> ; <i>S. pneumoniae</i> ; метициллиночувствительные стафилококки <i>E. faecalis</i>	Метициллинорезистентные стафилококки <i>E. faecium</i> <i>C. difficile</i>	
Анаэробы. Меропенем превосходит по активности имипенем	<i>B. fragilis</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Porphyromonas spp.</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>Veilonella spp.</i> , <i>Peptococcus spp.</i>		Меропенем обладает более значимой активностью против <i>C. difficile</i> , поэтому при его применении не зарегистрировано случаев развития псевдомембранозного колита
Другие		Микобактерии; хламидии; микоплазмы	

Приобретенная устойчивость к карбапенемам возникает редко. Отсутствует перекрестная резистентность с цефалоспоридами III-IV поколений (табл. 7.12).

Фармакокинетика

Карбапенемы не всасываются при приеме внутрь. После парентерального введения по фармакокинетическим параметрам имипенем и меропенем существенно не различаются: период полувыведения обоих препаратов составляет около 1 ч;

Таблица 7.11-А. Спектр антимикробной активности карбапенемов

Высокая (МПК < 4мг/л)	Умеренная (МПК 4-16 мг/л)	Низкая или отсутствует (МПК > 16 мг/л)
<i>Staphylococcus spp. S</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>S.pneumoniae PS u PR</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>N. gonorrhoeae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>B. fragilis</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>	<i>E.faecalis</i> <i>Acinetobacter spp.*</i> <i>P. aeruginosa*</i> <i>Pseudomonas spp.*</i>	<i>S. aureus MR</i> <i>E. faecium</i> <i>S. maltophilia</i> <i>B. cepacia**</i>

*Эртапенем неактивен.

**Меропенем проявляет умеренную активность.

после введения имипенема в крови создаются несколько более высокие концентрации по сравнению с меропенемом; в высокой концентрации распределяются в жидкостях и тканях организма, создавая терапевтические уровни в бронхолегочном секрете, плевральной жидкости, желчи, костях, суставах. Через ГЭБ проходят при воспалении оболочек мозга, примерно одинаково проникают в спинномозговую жидкость. При парентеральном введении в печени не метаболизируется. Выводится почками путем гломерулярной фильтрации, $T_{1/2} = 1$ ч (табл. 7.13).

Таблица 7.12. Карбапенемы в сравнении с цефалоспорины III-IV поколений

Спектр активности	Карбапенемы	Цефалоспорины	
		III поколения	IV поколения
Грамотрицательные бактерии, продуцирующие БЛРС**	+++	—	±
MRSA	—	—	—
Энтерококки*	+	—	—
Анаэробы	+++	±	±
Перекрестная резистентность с β-лактамами	Нет	Да, III-IV поколений	
Монотерапия тяжелых инфекций	Как правило	Не всегда***	

*Кроме *E. faecium*.

**БЛРС — β-лактамазы расширенного спектра.

***Часто применяются в сочетании с метронидазолом, аминогликозидами.

Таблица 7.13. Фармакокинетические характеристики меропенема и имипенема

Фармакокинетические параметры	Меропенем	Имипенем
Связывание с белками, %	2	13-21
$T_{1/2}$, ч	0.96	0.93
Особенности распределения, проникновение через ГЭБ	Создают высокие концентрации в большинстве органов и тканей, проникают через ГЭБ, при воспалении мозговых оболочек концентрации в ликворе составляют 15-20 % от уровня в плазме	
Метаболизм	Нет	Инактивируется в почках ферментом дегидропептидазой I, для ингибирования которой необходим циластатин; 25 % — внепочечный метаболизм
Пути выведения	Почки, 65-79 % в неизменном виде	Почки, 70 % — в неизменном виде, 25-29 % — в виде метаболитов

Принципиальным отличием меропенема является то, что он не разрушается почечной дегидропептидазой I и поэтому не требует добавления ингибитора этого фермента — циластатина. Одной из особенностей имипенема является его гидролиз в почках ферментом дегидропептидазой I (в отличие от имипенема), разрушающей 60-95 % введенной дозы препарата. При этом концентрация активного препарата в моче недостаточна для эрадикации возбудителей при инфекциях мочевыводящих путей. Для снижения метаболизма имипенема в почках применяется ингибитор дегидропептидазы I — циластатин, обладающий сходным с имипенемом фармакокинетическим профилем. В случае применения без циластатина имипенем разрушается этим ферментом и не создает терапевтические концентрации в моче.

Фармакодинамика

Фармакодинамика карбапенемов сходна с фармакодинамикой других β -лактамных антибиотиков. Согласно современным представлениям, их бактерицидное действие зависит не от максимальной концентрации (как, например, для аминогликозидов), а от времени поддержания уровня в крови выше МПК для данного возбудителя. Не следует стремиться к тому, чтобы концентрация превышала МПК в

10-15 раз; достаточно ее поддержания на уровне 2-4-кратных значений. Повышение концентрации β -лактамов выше этого уровня не приводит к увеличению эффекта, т. е. большее значение имеет не величина разовой дозы, а кратность введения карбапенемов.

Важным свойством карбапенемов является наличие постантибиотического эффекта в отношении не только грамположительных, но и грамотрицательных микроорганизмов, однако нет клинических данных о возможности увеличения интервала между введением (меропенем и имипенем обычно вводят 3-4 раза в сутки). Результаты клинических исследований и большой опыт, накопленный в том числе и в России, показывают, что даже при самом тяжелом течении болезни пациентам достаточно вводить 2-3 г карбапенемов в сутки. Исключением являются пациенты с менингитом, которым можно вводить только меропенем в дозе 6 г/сут.

НР

Карбапенемы характеризуются хорошей переносимостью и низкой частотой развития НР. Наиболее часто отмечаются реакции в месте введения препаратов и реакции со стороны ЖКТ: диарея, тошнота и рвота. Тошнота и рвота чаще возникают при назначении имипенема, поэтому его следует вводить в/в в виде длительной капельной инфузии 0.5 г в течение 20-30 мин. При использовании меропенема тошнота и рвота отмечаются реже, что позволяет вводить его в/в в течение 5 мин.

При применении карбапенемов возможны обратимая эозинофилия, нейтропения, лейкопения, очень редко — агранулоцитоз, обратимая тромбоцитопения.

У пациентов с аллергией на β -лактамы возможно развитие перекрестной аллергической реакции немедленного типа к карбапенемам (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница и др.).

В очень редких случаях при терапии имипенемом отмечается повышение судорожной готовности, что может приводить к возникновению судорог (0.2-1.5 %) у тех пациентов, которые имеют определенные факторы риска (черепно-мозговая травма, инсульт, эпилепсия; почечная недостаточность; пожилой возраст; превышение рекомендованных доз имипенема). Меропенем не влияет на порог судорожной готовности, что позволяет применять его для лечения менингита.

Показания к назначению

Имипенем и меропенем при назначении в одинаковых дозах обладают сходной клинической эффективностью. Монотерапия карбапенемами является такой же действенной, а в ряде случаев превосходит по эффективности традиционно применяемые комбинации. Каждый из этих антибиотиков может использоваться как препарат выбора для эмпирической монотерапии тяжелых, угрожающих жизни инфекций: нозокомиальные инфекции, тяжелые инфекции полимикробной этиологии (особенно вызванные ассоциациями аэробов и анаэробов) мягких тканей, костей, дыхательных путей, брюшной полости и малого таза; осложненные инфекции мочевыводящих путей; инфекции у пациентов с нейтропенией; бактериальный эндокардит (имипенем/циластин), а также при неэффективной эмпирической терапии тяжелых инфекций у пациентов, получавших другие антибиотики.

Меропенем не обладает просудорожной активностью, поэтому показан для лечения менингита. Может вводиться внутривенно не только капельно, но и болюсно.

Лекарственные взаимодействия карбапенемов

При приготовлении растворов карбапенемов для парентерального введения следует использовать только рекомендованные производителями растворители. Недопустимо смешивать карбапенемы с другими препаратами в одной инфузионной системе.

Карбапенемы нельзя комбинировать с другими β -лактамами (пенициллинами, цефалоспоридами и азтреонамом) ввиду антагонизма.

При одновременном применении имипенема/циластатина с циклоспорином или теофиллином увеличивается риск развития судорог, особенно у лиц пожилого возраста и пациентов со значительными нарушениями функции почек.

7.1.4. Монобактамы

Спектр активности

Азтреонам — бактерицидный моноциклический β -лактаменный антибиотик с высокой устойчивостью к действию β -лактамаз грамотрицательных бактерий (разрушается β -лактамазами стафилококков). Наиболее активен в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, умеренно активен в отношении *P. aeruginosa*, слабо активен в отношении *Acinetobacter spp.*, *B. ce-*

racia. Не действует на грамположительные микроорганизмы, анаэробы, *S. maltophilia*.

В отличие от многих цефалоспоринов и имипенема не стимулирует выработку β -лактамаз микроорганизмами. При приеме внутрь не всасывается.

Фармакокинетика

Азтреонам применяется только парентерально.

После в/в введения в дозе 0.5; 1 и 2 г максимальные концентрации в крови составляют 58; 125 и 242 мг/л. Связь с белками плазмы 60 %.

Хорошо проникает в различные биологические жидкости, органы и ткани. Не метаболизируется, выводится преимущественно почками (55-74 %), $T_{1/2}$ составляет 1.5-2 ч, практически не изменяется при циррозе печени; при почечной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается до 6-8 ч, что определяет необходимость коррекции дозы азтреонама.

НР

Азтреонам хорошо переносится. Аллергические реакции наблюдаются реже, чем при применении пенициллинов и цефалоспоринов.

При применении азтреонама не отмечено аллергических реакций у пациентов с гиперчувствительностью немедленного типа к пенициллинам, однако описаны редкие случаи перекрестной аллергии с цефтазидимом. Возможно развитие местных флебитов (внутривенное введение), болезненности и отечности в местах внутримышечного введения, диспепсии, проявлений гепатотоксичности (желтуха, повышение уровня печеночных трансаминаз, билирубина). ЦНС — головная боль, головокружение, нарушение сознания.

Почки — повышение мочевины и креатинина, редко гематологические побочные эффекты — тромбоцитопения, эозинофилия, лейкопения. Кандидозы, колит (*C. difficile*).

Показания к назначению

Азтреонам применяется для терапии госпитальных инфекций различной локализации, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями. Может применяться при инфекции мочевыводящих путей в качестве средства эмпирической терапии. Его можно назначать в комбинации с пенициллинами и цефалоспоринами, аминогликозидами, фторхинолонами, линкозамидами, ванкомицином, метронидазолом (но не имипенемом!).

7.2. Аминогликозиды

Аминогликозиды (АГ) являются бактерицидными антибиотиками широкого спектра действия. В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов (табл. 7.14).

Таблица 7.14. Классификация аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин Неомицин Канамицин Виомицин	Гентамицин Тобрамицин Нетилмицин	Амикацин

Спектр активности

Аминогликозиды обладают широким спектром антимикробного действия. Особенно чувствительны к этим антибиотикам грамотрицательные бактерии, в меньшей степени — грамположительные.

Аминогликозиды I поколения стрептомицин, канамицин, виомицин действуют на *M. tuberculosis* и некоторые атипичные микобактерии, в то время как амикацин более активен против *M. avium*.

Для аминогликозидов II поколения (гентамицин, тобрамицин, нетилмицин) и III поколения (амикацин) характерна дозозависимая активность против грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* и др.), а также неферментирующих грамотрицательных палочек (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). Аминогликозиды активны против стафилококков, кроме метициллинорезистентных штаммов. Стрептомицин и гентамицин действуют на энтерококки. Стрептомицин активен против возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза. Ами-

Таблица 7.15. Фармакокинетические параметры аминогликозидов

Препарат	$T_{1/2}$, ч	Связь с белками, %	Время достижения C_{max} , ч	Выведение с мочой, %
Стрептомицин	2.5	30	0.5-2	30-90
Канамицин	3	≤ 10	1	85-95
Гентамицин	2-3	< 10	0.5-1	70
Тобрамицин	2-3	< 10	0.5-1.5	70-80
Нетилмицин	2-3.5	< 10	0.5-1	80
Амикацин	2-3	< 10	0.5	85-95

ногликозиды не активны в отношении *S. pneumoniae*, *S. maltophilia*, *B. ceracia*. Более того, резистентность этих возбудителей к аминогликозидам используется при их идентификации. Анаэробы (*Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*) устойчивы к аминогликозидам; к ним умеренно чувствительны или устойчивы *Streptococcus spp.* и большинство внутриклеточных микроорганизмов.

Неомицин имеет спектр действия, близкий к стрептомицину, но из-за высокого риска развития НР не применяется парентерально. При приеме внутрь (низкая абсорбция) используется для лечения заблевающих ЖКТ. Применяется наружно при инфекционно-воспалительных заболеваниях кожи.

Фармакинетические параметры аминогликозидов приведены в табл. 7.15.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь аминогликозиды практически не всасываются, внутрь их назначают с целью получения местного эффекта по особым показаниям — селективная деконтаминация кишечника, при кишечных инфекциях (применяются неомицин, канамицин).

После внутримышечного введения всасываются быстро и полностью. Максимальные (пиковые) концентрации развиваются через 0.5-1.5 ч после внутримышечного введения и через 30 мин после окончания внутривенной инфузии. Основной путь введения парентеральный, можно вводить в серозные полости, эндобронхиально; по жизненным показаниям — эндолумбально.

АГ хорошо всасываются с ожоговой и раневой поверхности, поэтому местно должны применяться только в небольших количествах и на ограниченных участках. Кроме того, аминогликозиды всасываются из брюшной и плевральной полостей, что может привести к развитию токсического действия.

Распределение. Пиковые концентрации аминогликозидов варьируют у разных пациентов, поскольку зависят от объема распределения. Объем распределения, в свою очередь, зависит от массы тела, объема жидкости и жировой ткани, состояния пациента. Например, у пациентов с обширными ожогами, асцитом и при некоторых тяжелых инфекциях объем распределения аминогликозидов повышен. Наоборот, при дегидратации или мышечной дистрофии он уменьшается.

Снижение объема распределения отмечается при ожирении. По сравнению с β -лактамами АГ хуже проходят через различные тканевые барьеры (в том числе ГЭБ). При воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличива-

Таблица 7.16. Степень проникновения АГ в жидкости и ткани организма

Высокая	Средняя	Низкая
Почки	Брюшная полость — 50 %. При перитоните и в асцитической жидкости до 90 %	Мокрота
Моча	Полиморфно-ядерные лейкоциты ≤ 70 %	Ликвор, но при воспалении менингеальных оболочек 20-50 %
Внутреннее ухо	Бронхиальный секрет 25-50 % Плевра — 50 % Перикард — 50 %	Желчь Простата Кости

ется. У новорожденных в ликворе достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых. Наибольшие концентрации отмечаются в ткани печени, почек, скелетной мускулатуре, внутреннем ухе, моче (табл. 7.16). Препараты накапливаются и длительно обнаруживаются после прекращения введения в корковом слое почек: концентрация аминогликозидов (кроме стрептомицина) в корковом слое почек превышает сывороточную в 100 раз и более, — и определяются в тканях почек и сосочках в течение 25 дней после окончания лечения. Высокие уровни аминогликозидов в тканях почек благоприятны с точки зрения лечения пиелонефрита, но с другой стороны они являются причиной нефротоксичности.

В плевральном, перикардальном экссудате концентрация превышает 50 % от содержания в сыворотке крови. Концентрация в перитонеальном экссудате при перитоните может составлять 90 %. В полиморфно-ядерных лейкоцитах антибиотики обнаруживаются в концентрациях, составляющих ≤ 70 %. Аминогликозиды медленно накапливаются в макрофагах (в рибосомах), но при этом антибиотик теряет свою активность.

АГ не создают высоких концентраций в бронхиальном секрете, желчи. Их концентрация в бронхиальном секрете может колебаться в пределах 25-50 % от сывороточной концентрации.

При сравнении на биологической модели концентрации гентамицина в бронхиальном секрете при внутримышечном (многократном), внутримышечном (однократном) и внутривенном болюсном введении концентрация гентамицина в бронхах достигала уровня МПК только при внутривенном болюсном введении. АГ способны создавать высокие концентрации в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких, почках (где они накапливаются в корковом веществе). Низкие концентрации отмечаются в мокроте, желчи, грудном

молоке. СТК обнаруживаются в отделяемом ран, гное, грануляциях. В очаги воспаления АГ хорошо проникают только в острой фазе. АГ проникают через плаценту.

Метаболизм. Аминогликозиды не метаболизируются.

Выведение. Выводятся аминогликозиды в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и тубулярной секреции. Почечный клиренс АГ составляет ≤ 60 мл/мин. В течение первых 6-8 ч выводится 50-80 % принятой дозы, в течение первых 1-2 дней с мочой выделяется около 40 % введенной дозы, что определяет высокие концентрации в моче. В последующие дни, по мере установления равновесия концентраций в сыворотке и тканях, экскреция с мочой возрастает и в конце лечения дневная доза экскретируется полностью. Печеночный клиренс имеет значение только для канамицина (концентрация его в желчи 50 % от его уровня в крови).

Скорость экскреции зависит от возраста, функции почек и сопутствующей патологии. У пациентов с лихорадкой она может увеличиваться, при снижении функции почек значительно замедляется. У пожилых в результате возрастного снижения клубочковой фильтрации экскреция также может замедляться. Период полувыведения всех аминогликозидов у взрослых с нормальной функцией почек составляет 2-4 ч, у новорожденных первых дней жизни 15-18 ч, снижаясь на 21-й день после рождения до 6 ч. При почечной недостаточности период полувыведения может возрастать до 70 ч и более, что требует изменения режима дозирования препарата.

Режимы дозирования аминогликозидов

У взрослых пациентов могут осуществляться два режима парентерального назначения аминогликозидов: традиционный, когда их вводят 2-3 раза в сутки, и однократное внутривенное капельное введение всей суточной дозы.

При использовании традиционного режима дозирования первоначальная однократная доза гентамицина, тобрамицина и нетилмицина составляет 1-2 мг на 1 кг идеальной массы тела; амикацина и канамицина — 7.5 мг/кг. При нормальной величине клубочковой фильтрации поддерживающую дозу гентамицина, тобрамицина и нетилмицина (3-5 мг/кг в день) распределяют на 3 приема. Поддерживающая доза для амикацина и канамицина составляет 15 мг/кг в день в 2-3 приема.

Продолжительность курса лечения 7-10 дней; более длительное использование АГ возможно лишь по очень строгим показаниям — бактериальный эндокардит до 14 дней, туберкулез — до 2 мес и т. д.

В последние годы широко используется однократное в/в капельное ведение полной суточной дозы аминогликозидов II и III поколений, при этом, суточные дозы препаратов опреде-

ляются из расчета для гентамицина и тобрамицина 4-5 мг/кг, для амикацина — 15 мг/кг. Такой способ введения позволяет получить оптимальное соотношение фармакодинамики и фармакокинетики АГ и снизить риск развития НР, так как происходит кратковременное повышение уровня ЛС в сыворотке крови и возрастает площадь под фармакокинетической кривой. Это обуславливает более длительное действие на возбудителя высоких концентраций препарата, большее отношение $C_{\max}/\text{МПК}$ и увеличение времени постантибиотического эффекта (ПАЭ), составляющее 5-7 ч и более при однократном введении. При введении АГ 3 раза в сутки продолжительность ПАЭ составляет 1-2 ч. При однократном введении аминогликозиды меньше кумулируют в корковом слое почек, т. е. их токсичность снижается без уменьшения эффективности.

Однократное внутривенное капельное введение всей суточной дозы аминогликозида позволяет оптимизировать терапию препаратами данной группы. Многочисленные клинические исследования подтвердили, что эффективность лечения при однократном режиме назначения аминогликозидов такая же, как при традиционном, а нефротоксичность выражена в меньшей степени. К тому же при однократном введении суточной дозы снижаются экономические затраты. Такой режим назначения аминогликозидов не может быть использован при лечении бактериального эндокардита.

Как указывалось выше, при парентеральном введении дозы всех аминогликозидов должны рассчитываться на килограмм идеальной массы тела. На выбор дозы аминогликозидов оказывают влияние такие факторы, как фактическая масса тела пациента, локализация и тяжесть инфекции, функция почек. Учитывая, что аминогликозиды плохо распределяются в жировой ткани, у пациентов с массой тела, превышающей идеальную более чем на 25 %, должна быть проведена коррекция дозы. При этом рассчитанную на фактическую массу тела суточную дозу следует эмпирически снизить на 25 %. В то же время у истощенных пациентов доза увеличивается на 25 %.

При менингите, сепсисе, пневмонии и других тяжелых инфекциях назначают максимальные дозы аминогликозидов, при инфекциях мочевыводящих путей — минимальные или средние дозы. Максимальные дозы не следует назначать пожилым.

У пациентов с почечной недостаточностью дозы аминогликозидов обязательно должны снижаться с учетом степени снижения клиренса эндогенного креатинина. Это достигается либо снижением разовой дозы, либо увеличением интервалов между введениями. Для правильного выбора дозы ЛС определение креатинина сыворотки крови и расчет его клиренса необходимо проводить перед назначением препарата и повторять каждые 2-3 дня.

Таблица 7.17. Показания к проведению терапевтического лекарственного мониторинга АГ

Пациенты, находящиеся в палатах интенсивной терапии
 Нарушения функции почек
 Состояния, изменяющие фармакокинетику АГ (лихорадка, ожирение, ожоги, муковисцидоз)
 Гемодиализ и/или перитонеальный диализ
 Появление симптомов нефро- и/или ототоксичности
 Недостаточная эффективность АГ
 Пациенты в возрасте до 3 лет и старше 60 лет

Таблица 7.18. Терапевтические концентрации аминогликозидов в крови

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

Снижение клиренса более чем на 25 % от исходного уровня может свидетельствовать о нефротоксическом действии, а более чем на 50 % — требует отмены АГ.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) аминогликозидов. Для аминогликозидов доказана взаимосвязь между их концентрацией в сыворотке крови, терапевтическим эффектом и вероятностью развития НР. В то же время их фармакокинетика имеет большие индивидуальные колебания. Вследствие этого при введении средних доз АГ примерно у половины пациентов отмечаются субтерапевтические концентрации.

Проведение ТЛМ особенно необходимо пациентам с повышенным риском токсичности АГ или при подозрении на их токсическое действие с повышенным риском токсичности АГ или при подозрении на их токсическое действие (табл. 7.17).

При ТЛМ определяют два клинически важных параметра (табл. 7.18):

1) **пиковую концентрацию** аминогликозида в сыворотке крови через 60 мин после в/м введения или через 15 мин после окончания в/в капельного введения (определяемый параметр позволяет контролировать эффективность лечения);

2) **остаточную концентрацию** — перед введением очередной дозы (свидетельствует о степени кумуляции аминогликозида и позволяет контролировать безопасность терапии).

Установление пиковой концентрации не ниже порогового

значения свидетельствует о достаточности используемой дозы, при этом ее высокие уровни не представляют опасности для пациента.

Величина остаточной концентрации, превышающая терапевтический уровень, свидетельствует о кумуляции АГ и опасности развития токсических эффектов. В этом случае снижают суточную дозу или удлиняют интервал между введениями. При использовании режима с однократным введением всей суточной дозы достаточно определения только остаточной концентрации АГ.

НР

Аминогликозиды обладают потенциальной нефротоксичностью, ототоксичностью и могут вызывать нервно-мышечную блокаду.

Нефротоксичность — аминогликозиды избирательно концентрируются в клетках коркового слоя почек и могут вызвать структурные и функциональные изменения в проксимальных канальцах. При умеренных дозах препаратов наблюдается набухание эпителия канальцев, при высоких — острый канальцевый некроз. Электронно-микроскопическое исследование в эксперименте показало, что эти изменения возникают уже после 2 дней лечения аминогликозидами. Энзимурия (аланиноаминопептидазы) является ранним признаком нефротоксичности. Повышение уровня креатинина сыворотки служит предвестником поражения нефрона и нарушения его функции. Наблюдаются также гипокалиемия, глюкозурия, гипокальциемия, алкалоз, индуцируемые АГ.

Клинически нефротоксический эффект может проявляться значительным увеличением или уменьшением частоты мочеиспускания либо уменьшением количества мочи, повышенным чувством жажды. При лабораторном контроле могут отмечаться снижение клубочковой фильтрации (проба Реберга) и повышение уровня креатинина в сыворотке крови. Факторами риска нефротоксичности являются исходные нарушения функции почек, пожилой возраст, высокие дозы или длительные курсы лечения, одновременное применение других нефротоксичных препаратов (амфотерицина В, полимиксина В, ванкомицина, петлевых диуретиков, циклоспорина).

Выраженность симптомов нефротоксичности дозозависима, обычно при снижении дозы АГ или их отмене симптомы нефротоксичности обратимы.

Для предупреждения нефротоксичности предлагается проводить контроль энзимурии (аланинааминопептидазы) и протеинурии.

Ототоксичность — тяжелое проявление побочного действия аминогликозидов.

Обусловлена проникновением АГ в перилимфу с поражением сенсорных клеток внутреннего уха и их деструктивными изменениями. Ототоксичность проявляется снижением слуха, шумом, звоном или ощущением «заложенности» в ушах. Факторами риска являются пожилой возраст, исходные нарушения слуха, высокие дозы или длительные курсы лечения, одновременное назначение других ототоксичных препаратов.

Вестибулотоксичность проявляется нарушением координации движений, головокружением. Чаще развивается у пациентов пожилого возраста, при исходных вестибулярных расстройствах, использовании высоких доз, длительных курсов лечения.

Нервно-мышечная блокада — обычно возникает у взрослых при введении обычных доз АГ. Проявляется угнетением дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц. Факторы риска: исходные неврологические заболевания (паркинсонизм, миастения), ботулизм, одновременное или предшествующее применение миорелаксантов, нарушение функции почек. Меры помощи: в/в введение раствора кальция хлорида или антихолинэстеразных препаратов.

Вероятность аллергических осложнений невысока.

Лекарственные взаимодействия

Комбинация аминогликозидов с β -лактамами клинически значима и используется при лечении тяжелых инфекций. Благодаря бактерицидному синергизму эти комбинации могут предупреждать развитие вторичной резистентности в процессе лечения. При подтвержденной синегнойной инфекции различной локализации АГ применяются в сочетании с антисинегнойными пенициллинами — пиперациллином, пиперациллин/тазобактамом, либо с цефалоспорином III (цефтазидимом) или IV (цефипимом) генерации.

При этом аминогликозиды нельзя смешивать в одном шприце или одной инфузионной системе с β -лактамными антибиотиками и гепарином и с другими ЛС вследствие физико-химической (фармацевтической) несовместимости.

Вероятность нефротоксических реакций увеличивается при сочетании с цефалоспоринами, сульфаниламидами, фуросемидом, этакриновой кислотой и другими препаратами, снижающими тубулярную секрецию. Следует избегать совместного применения с другими нефротоксичными ЛС (полимиксином В, амфотерицином В, ванкомицином). Для уменьшения повреждающего действия аминогликозидов на почки больные должны получать достаточное количество жидкости.

Усиление нервно-мышечной блокады возможно при одновременном применении средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, магния сульфата и переливании больших количеств крови с цитратными консервантами.

Индометацин, фенилбутазон и другие нестероидные противовоспалительные препараты, нарушающие почечный кровоток, могут замедлять скорость экскреции аминогликозидов, повышая риск развития НР.

Показания к применению

Аминогликозиды находят широкое применение. Их клиническое значение определяется высокой активностью в отношении большинства аэробных грамотрицательных возбудителей.

Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями (сепсис, интраабдоминальные инфекции, послеоперационные гнойные осложнения, инфицированные ожоги и др.). АГ применяется при лечении бактериального эндокардита, при подозрении на сепсис у больных с нейтропенией, септическом артрите, вызванном грамотрицательными микроорганизмами, после операций на костях и суставах в комбинации с β -лактамами антибиотиками и антианаэробными препаратами по показаниям.

При инфекции мочевыводящих путей, вызванных грамотрицательными микроорганизмами (*P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*), аминогликозиды применяются при неэффективности других, менее токсичных антибиотиков.

Применяют АГ при лечении инфекционных заболеваний — чуме, туляремии.

Стрептомицин и канамицин используют при лечении туберкулеза обязательно в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.

Неомицин как наиболее токсичный среди аминогликозидов применяется только внутрь и местно.

Аминогликозиды не рекомендуется использовать для лечения стафилококковых инфекций, поскольку существуют другие более эффективные, но менее токсичные антистафилококковые препараты.

Аминогликозиды нельзя использовать для лечения внебольничных пневмоний как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Это связано с отсутствием активности этой группы антибиотиков против основного возбудителя — пневмококка.

Ошибочным является назначение аминогликозидов для терапии шигеллезов и сальмонеллезов (как внутрь, так и парентерально), что обусловлено их клинической неэффективностью против возбудителей, локализованных внутриклеточно.

Профилактика инфекций

Аминогликозиды используются для:

— профилактики инфекций у больных с нейтропенией;

— профилактики и лечения микобактериоза, вызванного *M. avium intracellulare complex* у больных с ВИЧ-инфекцией (липосомальная форма гентамицина).

Противопоказания и предостережения:

— гиперчувствительность, поражение VIII пары черепно-мозговых нервов, вестибулярные нарушения, расстройства слуха;

— нарушения выделительной функции почек;

— развитие тяжелых нейтропенических реакций — опасность передозировки;

— ступор, угнетение дыхания — возможность развития комы;

— ботулизм, миастения, паркинсонизм — повышение риска развития нейромышечной блокады;

— гериатрия — нефротоксичность, нейротоксичность при передозировке, а также вследствие возрастных слуховых и вестибулярных расстройств.

Для предотвращения НР у пожилых следует применять АГ при постоянном контроле функции почек и регулярном аудиометрическом контроле.

7.3. Макролиды

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основой химической структуры которых является макроциклическое лактонное кольцо с 1, 2 или 3 боковыми углеводородными цепями. В зависимости от числа атомов углерода, составляющих кольцо, выделяют три группы макролидов: 14-, 15- и 16-членные (табл. 7.19).

Выделяют также подгруппы — кетолиды и пролекарства эритромицина, но они в России не зарегистрированы.

Первым примененным в клинической практике макролидом стал эритромицин (1952). Дальнейшая разработка макролидов шла путем изменения размеров лактонного кольца и боковых цепей для получения новых ЛС:

— с более высокой кислотоустойчивостью,

Таблица 7.19. Классификация макролидов

Группа макролидов	Природные	Полусинтетические
14-членные	Эритромицин Олеандомицин	Рокситромицин Кларитромицин
15-членные (азалиды) 16-членные	Спирамицин Мидекамицин Джозамицин	Азитромицин Мидекамицина ацетат

- с улучшенной биодоступностью,
- с минимальным мотилиноподобным действием,
- с более широким спектром действия.

Механизм действия

Макролиды, линкозамиды и стрептограминны объединяются в одну группу MLS-антибиотиков, имеющих одинаковый механизм действия. Эти антибиотики связываются с различными доменами каталитического пептидил-трансферазного центра 50S субъединицы рибосом. В результате этого нарушаются процессы транслокации/транспептизации, и преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка, что приводит к прекращению сборки белковой молекулы. В определенных условиях могут оказывать бактериолитическое действие в отношении некоторых возбудителей *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, возбудителей коклюша, дифтерии. Это зависит также от концентрации антибиотика в очаге воспаления и размера микробной нагрузки.

Общими свойствами макролидов являются:

- преимущественно бактериостатическое действие, обусловленное ингибированием биосинтеза белка на рибосомах микробной клетки;
- высокие концентрации в тканях (в десятки раз превышающие уровни в сыворотке крови);
- низкая токсичность;
- отсутствие перекрестной аллергии с β -лактамами;
- противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства (в частности, усиление фагоцитоза).

Спектр активности

In vitro макролиды имеют примерно одинаковый спектр антимикробной активности — грамположительные, некоторые грамотрицательные и внутриклеточные возбудители. Однако клиническая их активность может различаться:

S. aureus — ни один из макролидов не проявляет активность в отношении метициллинорезистентных штаммов *S. aureus*; против метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* наиболее активен кларитромицин, а в отношении эритромицинустойчивых штаммов *S. aureus* (МПК > 2 мг/л) — джазамицин.

S. pneumoniae — все макролиды одинаково активны в отношении природных штаммов *S. pneumoniae*; ни один макролид не проявляет активности в отношении пенициллинорезистентных штаммов пневмококка (*MLS₂*-фенотип).

В отношении *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *H. pylori* — активнее, чем другие макролиды, кларитромицин, в отношении *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *H. influenzae* — азитромицин.

Фармакокинетика

Всасывание. Макролиды хорошо всасываются. Исключение составляет эритромицин: основание плохо всасывается связано с нестабильностью в кислом желудочном содержимом и выраженной стимулирующей препаратом мотилиновых рецепторов. ФК макролидов характеризуется выраженной зависимостью от уровня pH среды, при снижении которого увеличивается ионизация, и препараты превращаются в неактивные формы; оптимальным уровнем pH для эритромицина, кларитромицина и особенно азитромицина является 7.5.

Пища оказывает разное влияние на всасывание макролидов из ЖКТ: биодоступность телитромицина, кларитромицина, джозамицина никак от нее не зависит, мидекамицина — снижается незначительно, а эритромицина основания и спирамицина — существенно.

Распределение. Макролиды обладают высокой липофильностью, что обеспечивает их высокую концентрацию в тканях и жидкостях респираторного тракта. Благодаря высокой способности к диффузии лучше накапливаются в ткани легкого, достигая там более высоких концентраций, чем в плазме, в слюне, миндалинах, среднем ухе, синусах, слизистой оболочке ЖКТ, предстательной железе, конъюнктивите и тканях глаза, коже, желчи, уретре, матке, придатках и плаценте.

Макролиды хорошо проникают внутрь клеток организма человека, создавая высокие внутриклеточные концентрации, что обеспечивает их эффективность при лечении инфекционных заболеваний, вызванных внутриклеточными возбудителями (*Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.*, *Campylobacter spp.*).

Показательны в этом плане новые макролиды: кларитромицин при приеме в дозе 500 мг накапливается в легочной паренхиме в большей концентрации, чем при введении аналогичной дозы эритромицина. Азитромицин обладает примерно такими же свойствами, при этом его концентрация в сыворотке обычно определяется с трудом, а в ткани легкого сохраняется на очень высоком уровне в течение 48-96 ч после однократного введения.

В общем случае концентрация новых макролидов в слизистой оболочке бронха в 5-30 раз превышает сывороточную. Макролиды лучше проникают в клетки эпителия, чем в жидкость на поверхности эпителия. Азитромицин после однократного перорального назначения в дозе 500 мг достигает в выстилающей эпителий жидкости концентрации в 17.5 раз большей, чем МПК₉₀ для *S. pneumoniae*. Эритромицин при внутривенном введении в дозе 500 мг накапливается в ткани легкого в больших концентрациях, чем при пероральном назначении 1 г. Для борьбы с внутриклеточными возбудителями

(*Legionella spp.*, *S. pneumoniae*) особое значение имеет концентрация, которую антибактериальные средства достигают в альвеолярных макрофагах. В то время как высокоионизированные β -лактамы препараты практически не проникают внутрь клетки, эритромицин способен накапливаться в макрофагах в концентрации, которая в 17 раз превышает концентрацию этого препарата во внеклеточном пространстве. Рокситромицин и кларитромицин накапливаются в макрофагах не менее активно, при этом процесс диффузии в клетку занимает всего 15-20 мин. Азитромицин ведет себя несколько иначе — его накопление происходит медленно (до 24 ч), но максимальная концентрация препарата сохраняется в течение примерно 48 ч. Часть поступивших в клетку макролидов необратимо связывается с белками лизосом.

Метаболизм. Метаболизм макролидов происходит в печени ферментами системы цитохром Р-450. По степени сродства с ферментами все макролиды могут быть разделены на три группы — препараты:

- обладающие наибольшим сродством — эритромицин, олеандомицин;
- обладающие слабым сродством — кларитромицин, мидекамицин, джозамицин и рокситромицин;
- не взаимодействуют с ферментами печени — азитромицин, диритромицин и спирамицин.

По степени ингибирования цитохрома Р-450 макролиды можно расположить в следующем порядке: эритромицин > кларитромицин > рокситромицин > азитромицин > мидекамицин > джозамицин > спирамицин.

Выведение. Элиминация макролидов осуществляется печенью, почками и кишечной стенкой.

Макролиды выводятся главным образом с желчью, подвергаясь кишечно-печеночной рециркуляции. Продолжительность периода полувыведения отличается у различных макролидов: наибольшее $T_{1/2}$ в крови у азитромицина (до 96 ч), а наименьшее — у эритромицина и джозамицина (1.5 ч). Экскреция почками у многих макролидов минимальна и составляет 5-10 %, поэтому у больных с почечной недостаточностью величина $T_{1/2}$ большинства макролидов не меняется и не требуется коррекции режимов дозирования. Исключение составляют кларитромицин и рокситромицин, экскреция которых при клиренсе креатинина ≤ 30 мл/мин замедляется и требует двукратного уменьшения доз или увеличения интервала между приемами препаратов. При циррозе печени $T_{1/2}$ может значительно возрастать при применении эритромицина, спирамицина и джозамицина, что увеличивает вероятность развития НР, но не требует изменения режима дозирования. Только при применении рокситромицина у больных с циррозом печени требуется снижение дозы ЛС. Гемодиализ не оказывает

клинически значимого влияния на фармакокинетику макролидов.

Соотношение фармакодинамика/фармакокинетика. Макролиды обладают высокой активностью в отношении чувствительных штаммов пневмококка *in vitro*, в то же время концентрация эритромицина и кларитромицина в крови не достигает значений МПК в отношении устойчивых штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Так, для азитромицина показателем АУС/МПК по отношению к чувствительным пневмококкам составляет 50, а клиническая эффективность — 94 %, в то же время для резистентных пневмококков эти показатели составляют <0.1 и 21 % соответственно. У эритромицина и кларитромицина величина Т > МПК по отношению к *H. influenzae* практически равна нулю, а клиническая эффективность не превышает 15-20 %. Низкая активность макролидов по отношению к *H. influenzae* объясняется также низкими величинами рН, которые обычно наблюдаются при гнойно-воспалительных процессах в легких и приводят к дополнительному снижению эффективности макролидов. Несоответствие между концентрацией макролидных антибиотиков и величиной МПК для *S. pneumoniae* приводит к росту числа эритромицинрезистентных штаммов. Таким образом, макролиды демонстрируют сравнительно низкую эффективность по отношению к основным возбудителям бактериальной пневмонии, в отличие от высокой эффективности при лечении пневмонии, вызванной атипичными микроорганизмами.

НР

Макролиды рассматриваются как один из наиболее безопасных классов АМП. Наиболее характерны симптомы со стороны ЖКТ — боли, тошнота, рвота и др. При применении азитромицина и кларитромицина их частота достигает 12 %, при применении эритромицина основания может достигать 32 %. Диспептические явления обусловлены стимуляцией моторики ЖКТ, так как макролиды действуют как агонисты рецепторов, чувствительных к эндогенному прокинетическому мотилину (мотилиновые рецепторы). Чаще эти НР возникают при применении 14-членных макролидов, в меньшей степени при лечении рокситромицином.

С целью уменьшения выраженности и частоты побочных эффектов можно снизить дневную дозу препарата или применять суспензию в малых дозах с небольшими интервалами во время приема пищи. Можно также пить воду каждые 15 мин в течение 2-3 ч (эти рекомендации чаще всего помогают детям).

В ряде случаев эти явления необходимо дифференцировать с проявлениями нарушения биоценоза кишечника и развитием (редко) псевдомембранозного колита, вызванного *C. difficile*.

Возможно развитие вагинального и орального кандидоза.

При применении джозамицина, кларитромицина, спирамицина и высоких доз эритромицина (≥ 4 мг/сут) возможно развитие острого холестатического гепатита. Возможно транзиторное повышение печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы (особенно при применении эритромицина). Эритромицин может также вызывать пилоростеноз у новорожденных (предпочтительны 16-членные макролиды).

При применении высоких доз эритромицина через 1.5-8 сут возможно обратимое снижение слуха.

Высокие дозы эритромицина и большинства других макролидов могут вызывать удлинение интервала $Q-T$ на ЭКГ, что не имеет существенного клинического значения. Однако в сочетании с другими препаратами, удлиняющими интервал $Q-T$, макролиды могут спровоцировать тяжелые нарушения сердечного ритма — желудочковую тахикардию типа «torsades de pointes».

Аллергические реакции встречаются очень редко, возможны перекрестные аллергические реакции внутри группы. При применении азитромицина описано возобновление аллергических реакций в отдаленные сроки после прекращения симптоматической терапии — до 3-4 нед (менее чем в 1 % случаев). При в/в введении могут развиваться флебиты (меры профилактики: максимально возможное разведение препарата, медленная инфузия).

Лекарственные взаимодействия

14-членные макролиды могут связываться в микросомах печени с цитохромом P-450 и инактивировать его, нарушая тем самым метаболизм многих других ЛС (табл. 7.20).

У 15- и 16-членных макролидов подобные эффекты выражены значительно меньше или не отмечаются вообще.

Показания

Показания к применению макролидов определяются спектром их активности, фармакокинетическими особенностями, переносимостью и в определенных случаях противовоспалительным действием. Внутриклеточное накопление позволяет использовать их при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями. Высокие концентрации в очаге воспаления делают их средством выбора при лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей, органов малого таза, кожи и мягких тканей. Стрептококковые инфекции — острый стрептококковый тонзиллофарингит, рожистое воспаление, скарлатина, профилактика ревматической лихорадки (при аллергии на пенициллин); острый средний отит (не связанный с *H. influenzae*); острый синусит.

Таблица 7.20. Лекарственное взаимодействие макролидов

Взаимодействующий препарат	Макролид	Результат взаимодействия
Алкалоиды спорыньи	Эритромицин	Увеличение концентрации алкалоидов спорыньи в крови, спазм периферических сосудов с возможной ишемией и гангреной конечностей
Бромокриптин	Эритромицин	Увеличение концентрации бромокриптина в крови
Вальпроевая кислота	Эритромицин	Увеличение концентрации вальпроевой кислоты в крови, появление сонливости
Варфарин	Эритромицин	Усиление гипопротромбинемии, повышение риска кровотечений
Дигоксин	Кларитромицин Эритромицин и др.	Увеличение концентрации дигоксина в крови, повышение риска его токсичности
Дизопирамид	Эритромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации дизопирамида в крови, повышение риска аритмогенного эффекта
Карбамазепин	Эритромицин Кларитромицин Джозамицин	Увеличение концентрации карбамазепина в крови в 2-4 раза, повышение его токсичности
Метилпреднизолон	Эритромицин	Пролонгирование эффекта метилпреднизолона
Теofilлин	Эритромицин Рокситромицин	Увеличение концентрации теофиллина в крови на 10-25 %, повышение риска токсичности
Мидазолам	Эритромицин Кларитромицин Рокситромицин	Увеличение концентрации бензодиазепинов в крови, усиление седативного эффекта
Циклоспорин	Эритромицин Рокситромицин Джосамицин	Увеличение концентрации циклоспорина в крови, повышение его нефротоксичности
Цизаприд	Эритромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации цизаприда в крови, удлинение интервала Q—T на ЭКГ, высокий риск желудочковых аритмий

Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные стафилококками или стрептококками.

Ородентальные инфекции (периодонтит и др.).

Офтальмологические инфекции, трахома.

Внебольничная пневмония (в том числе в комбинации с β-лактамами при подозрении на атипичную пневмонию), вызванная микоплазмой, хламидией, легионелами.

Обострение хронического бронхита/обострение ХОБЛ — предпочтительны кларитромицин, азитромицин.

Специальными показаниями к применению кларитроми-

цина являются эрадикация *H. pylori* (в сочетании с другими АМП и антисекреторными ЛС), при болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (язва, гастрит)

Дифтерия

Коклюш.

Легионеллез.

Урогенитальный хламидиоз.

Лепра.

Муковисцидоз.

Токсоплазмоз беременных и новорожденных (спиромицин).

Инфекции, передаваемые половым путем.

Инфекции органов малого таза.

Атипичные микобактериозы — лечение при СПИДе и профилактика атипичных микобактериозов у ВИЧ-инфицированных.

Для деконтаминации толстого кишечника перед плановыми колоректальными операциями (в сочетании с неомицином или канамицином).

В настоящее время непредсказуемая биодоступность и плохая переносимость оральной формы эритромицина ограничивают его применение случаями лечения урогенитальных инфекций, вызванных *S. trachomatis*, конъюнктивита у новорожденных, дифтерии, коклюша, листериоза, эритразмы; назначают его беременным и кормящим женщинам.

В случае непереносимости пенициллинов возможно применение эритромицина при лечении гонореи и сифилиса. Внутривенное введение эритромицина оправдано при лечении легионеллеза, а в комбинации с другими препаратами (β -лактамами) — в рамках эмпирической терапии тяжелой внебольничной пневмонии. Однако и в этих случаях очевидны преимущества новых макролидов (klarитромицина, азитромицина). Последние, наряду с аминопенициллинами и доксициклином, рассматриваются в качестве ЛС выбора в лечении тяжелой внебольничной пневмонии.

Макролиды являются препаратами резерва при лечении неосложненных кокковых инфекций кожи и мягких тканей, острых синуситов, острого среднего отита (бактериологическая неэффективность при отитах, вызванных *H. influenzae*, достигает 53–71 %) и стрептококкового тонзиллофарингита. В последнем случае они имеют эффективность, схожую с амоксициллином. Однако рост устойчивости возбудителей, в том числе *S. aureus* и *S. pyogenes*, вызванный увеличением потребления макролидов, требует ограничения их применения исключительно случаями непереносимости пенициллинов.

В последнее время klarитромицин используется как основное средство в комбинированной терапии *Mycobacterium avium complex* (MAC) — диссеминированных инфекций у

ВИЧ-инфицированных. Макролиды, наряду с фторхинолонами, нашли широкое применение при лечении заболеваний органов малого таза и урогенитального тракта, вызванных *S. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. hominis*, *U. urealyticum*.

Особенности фармакокинетики и профиль безопасности спирамицина определяют и особые показания к его применению. Препарат может использоваться при периодонтальных инфекциях и гингивитах, является средством выбора при лечении токсоплазмоза беременных и новорожденных. Изучается возможность применения макролидов при бронхиальной астме и атеросклерозе.

Профилактика инфекций

Эритромицин с профилактической целью применяется в следующих клинических ситуациях: селективная деконтаминация кишечника перед колоректальными операциями (кишечнорастворимые формы), санация носителей *S. diphtheriae*.

Рокситромицин применяется с целью профилактики бактериального эндокардита в группах риска при непереносимости пенициллинов.

Азитромицин применяется для предотвращения вспышек внебольничной пневмонии в организованных коллективах (военнослужащие), малярии *P. falciparum*, *P. vivax* в эндемических очагах, а также с целью санации носителей *N. meningitidis*. Эффективность кларитромицина, рокситромицина, азитромицина доказана в рамках длительной профилактики МАС-инфекций у больных СПИДом с выраженным снижением уровня CD4⁺лимфоцитов, а также для профилактики церебрального токсоплазмоза.

Спирамицин применяют для профилактики инфицирования плода *T. gondii*, а также назначают лицам, контактирующим с больным менингококковым менингитом.

Противопоказания

Абсолютные (риск/эффект): гиперчувствительность немедленного типа; беременность (кларитромицин).

Относительные (риск/эффект): беременность (мидекамицин, рокситромицин, азитромицин); грудное вскармливание (азитромицин, кларитромицин, мидекамицин); тяжелая печеночная недостаточность (азитромицин).

7.3.1. Характеристика отдельных препаратов

Эритромицин является первым природным макролидом. Действует на β -гемолитический стрептококк группы А, пнев-

мококки (кроме пенициллинорезистентных), стафилококки (включая PRSA), внутриклеточные микроорганизмы (хламидии, микоплазмы, легионеллы, кампилобактеры), возбудителей коклюша, дифтерии. Мало активен в отношении *H. influenzae*.

При приеме внутрь частично инактивируется в желудке под действием соляной кислоты, поэтому биодоступность может варьировать от 30 до 60 % и значительно снижается в присутствии пищи. Плохо проходит через ГЭБ. Важная особенность — проникновение внутрь клеток, однако внутриклеточные концентрации нестабильны и после отмены быстро снижаются. Метаболизируется в печени, выводится преимущественно через ЖКТ. $T_{1/2}$ — 1.5-2.5 ч.

Один из наиболее существенных недостатков — частое развитие НР со стороны ЖКТ (у 30-40 % пациентов). Эритромицин является одним из наиболее сильных ингибиторов цитохрома Р-450, поэтому может угнетать метаболизм многих ЛС в печени и усиливать их действие, повышая риск токсичности. Нельзя применять эритромицин одновременно с цизапридом ввиду опасности развития тяжелых желудочковых аритмий. При сочетании эритромицина с ловастатином описаны случаи тяжелой миопатии и рабдомиолиза.

Олеандомицин — устаревший препарат. Менее активен против большинства бактерий, хуже переносятся. Практически вытеснен из клинической практики другими макролидами и используется крайне редко.

Рокситромицин — по спектру активности близок к эритромицину. Отличиями являются более стабильная биодоступность (50 %, практически не зависит от пищи), более высокие концентрации в крови и тканях, более длительный $T_{1/2}$ (10-12 ч), хорошая переносимость, меньшая вероятность лекарственных взаимодействий.

Кларитромицин — имеет активный метаболит (14-гидроксикларитромицина), поэтому лучше, чем эритромицин, действует на *H. influenzae*. Кроме того, он имеет наибольшую среди макролидов активность в отношении *H. pylori*, действует на атипичные микобактерии (*M. avium* и др.), вызывающие оппортунистические инфекции при СПИДе. Биодоступность (50-55 %) не зависит от пищи. По сравнению с эритромицином создает более высокие концентрации в тканях, имеет более длительный $T_{1/2}$ и лучше переносится.

Азитромицин — является представителем подкласса азалидов. *Отличительные особенности:* самый активный среди макролидов в отношении *H. influenzae*; биодоступность при приеме внутрь — 40 %, существенно не зависит от пищи; высокие тканевые концентрации (в 10-100 раз превышают сывороточные); преимущественно внутриклеточное накопление; длительный $T_{1/2}$ — до 96 ч, что позволяет назначать препарат один

раз в день и использовать короткие курсы (1-3-5 дней). Например, при урогенитальном хламидиозе применяется в виде одной дозы 1 г.

Спирамицин — один из первых природных 16-членных макролидов. *Отличительные особенности:* активен против некоторых пневмококков и *S. pyogenes*, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам; действует на токсоплазмы и криптоспоридии. Биодоступность (30-40 %) не зависит от пищи; по сравнению с эритромицином создает более высокие и стабильные тканевые концентрации; $T_{1/2}$ — 8-14 ч. Не инактивирует цитохром Р-450, поэтому не влияет на метаболизм других ЛС.

Мидекамицин является природным 16-членным макролидом. **Мидекамицин ацетат** — его полусинтетический аналог, имеющий улучшенные микробиологические и фармакокинетические свойства: он лучше всасывается в ЖКТ и создает более высокие тканевые концентрации. По спектру активности и другим свойствам близок к спирамицину (но не действует на простейшие).

Джозамицин — по основным характеристикам близок к другим 16-членным макролидам. В слабой степени ингибирует цитохром Р-450. Клинически значимые взаимодействия зарегистрированы только при сочетании с карбамазепином и циклоспорином (замедление их элиминации).

7.4. Линкозамиды

Группа линкозамидов представлена природным антибиотиком линкомицином и его полусинтетическим аналогом клиндамицином, который имеет более высокую активность *in vitro*. По механизму действия близки к макролидам. Бактериостатический эффект обусловлен действием на 50S субъединицу бактериальной рибосомы, что приводит к нарушению синтеза белка. Бактерицидный эффект может проявиться при высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов.

Спектр активности

Линкозамиды активны по отношению к большинству грамположительных кокков. Наиболее чувствительны стафилококки (кроме метициллинорезистентных), стрептококки, пневмококки и неспорообразующие анаэробы — пептококк, пептострептококки, фузобактерии, бактероиды (включая большинство штаммов *B. fragilis*). Основные различия между этими двумя ЛС касаются чувствительности грамположительных кокков, в отношении которых клиндамицин приблизительно в 8 раз активнее линкомицина.

Клиндамицин также умеренно активен в отношении некоторых простейших: токсоплазм — *T. gondii*, пневмоцист — *P. falciparum* и грибов — *P. carinii*.

Энтерококки, коринебактерии (кроме *C. diphtheriae*) и *N. asteroides* резистентны к линкозамидам.

Антианаэробная активность. Проявляют высокую эффективность в отношении большинства клинических штаммов грамположительных анаэробов — *Actinomyces spp.*, *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionobacterium spp.* и *Clostridium spp.* Клостридии, в отличие от других анаэробов, менее чувствительны к линкозамидам. Наибольшая вариабельность характерна для *C. difficile*, МПК₉₀ которой находится в пределах от 4 до 256 мг/л и более.

Грамотрицательные анаэробы — высокую активность проявляют в отношении представителей группы *Bacteroides fragilis*, *B. melaninogenicus*, *Veillonella spp.* и *Fusobacterium spp.*

Линкозамиды рассматривают как препараты резерва при стрептококковых и стафилококковых инфекциях, а также при заболеваниях, вызванных неспорообразующими анаэробами.

Вместе с тем отмечается быстро развивающаяся, перекрестная с макролидами резистентность стафилококков к обоим препаратам.

Имеются три механизма развития резистентности микроорганизмов к препаратам, сходных с механизмами устойчивости макролидов. В России преобладают активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюкс) и индуцибельный MLS_B фенотип резистентности.

Из тестированных клинических штаммов *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* устойчивость к клиндамицину выявлена менее чем у 1.9 и 0.7 % соответственно.

Фармакокинетика

Всасывание. При приеме внутрь линкомицин быстро всасывается (30-40 % принятой дозы), биодоступность линкомицина всего 30 %, пища замедляет всасывание с 30 до 5 %. Клиндамицин лучше всасывается в ЖКТ (абсорбция 90 %, биодоступность тоже 90 % и не зависит от пищи). Время достижения C_{max} обоих препаратов 2-3 ч. Период полувыведения клиндамицина более короткий, чем у линкомицина, но при режиме дозирования 600 мг 3 раза в сутки и 450 мг 4 раза в сутки они биоэквивалентны. Терапевтическая концентрация сохраняется на протяжении 12 ч. Клиндамицин связывается с белками. Линкозамиды имеют широкий терапевтический индекс.

Распределение. Хорошо проникают в различные ткани и органы. Плохо проходят через ГЭБ. По степени тканевого накопления линкомицин уступает клиндамицину; в костной

ткани их концентрация по отношению к концентрации в сыворотке крови достигает 15-25 % у линкомицина и 40 % у клиндамицина; концентрация в мокроте клиндамицина 30-75 %, в желчи, в синовиальной и перитонеальной жидкостях — 50 %, а в плевральной жидкости — 50-90 %, в аппендиксе, фаллопиевых трубах, трофических язвах, ранах и гное — 30 %. Хорошо проникает в материнское молоко, составляет 50-100 % уровня в крови. Хорошо проникает через плаценту.

Высокий коэффициент проникновения в клетки (внутриклеточная/сывороточная концентрация) наблюдается в полиморфно-ядерных лейкоцитах — 1.8 и 11.1 для линкомицина и клиндамицина фосфата соответственно (клиндамицина гидрохлорид в фагоцитах не накапливается); соотношение концентраций в альвеолярных макрофагах может достигать более высоких значений — 2.9 и 23.5, и еще выше у курильщиков — 3.2 и 47.9 соответственно.

Линкозамиды создают в фагоцитирующих клетках устойчивое равновесие между внеклеточной и внутриклеточной концентрациями. Обратный эффлюкс антибиотиков увеличивается при снижении его концентрации вне клетки, при этом остаточная концентрация клиндамицина достаточна для подавления роста чувствительных микроорганизмов.

Метаболизм. Линкозамиды метаболизируются в печени (клиндамицин до 70-80 %).

Некоторые метаболиты линкозамидов (основание и диметил-клиндамицин) обладают антимикробной активностью

Выведение. $T_{1/2}$ линкомицина 5-6 ч, клиндамицина 2-3 ч.

Линкомицин выводится в неизмененном виде и в виде метаболитов в основном с желчью и калом, с мочой экскретируется лишь 3-13 % принятой внутрь дозы. Концентрация его в моче составляет до 17 мкг/мл при приеме внутрь и до 80 мкг/мл — после внутривенного введения. После в/в введения в первые 4 ч выводится до 60 % ЛС, а с фекалиями — около 40 %; 5-10 % выделяется в виде метаболитов с желчью.

Клиндамицин выводится почками (10 %) и через кишечник (3.6 %) в виде активного препарата, остальное в виде неактивных метаболитов; биологическая активность препарата в моче сохраняется еще в течение 4 сут после приема последней дозы клиндамицина, что отражает медленное выведение из тканей. В фекалиях определяется менее 5 % принятой дозы. Период полувыведения увеличивается у больных с заболеваниями печени и почек.

При нарушении функции печени коррекция доз линкозамидов требуется только в терминальной стадии заболевания. Удлинение элиминации наблюдается при почечной недоста-

точности, однако это не требует коррекции доз ЛС в связи с широким терапевтическим индексом линкозамидов. Эта фармакокинетическая характеристика позволяет в гериатрической практике применять линкозамиды в обычных режимах дозирования.

Выраженная почечная недостаточность ведет к двукратному увеличению $T_{1/2}$ антибиотиков в крови, и в случае тяжелой инфекции при применении максимальных доз ЛС необходима коррекция доз линкозамидов. При назначении клиндамицина в высоких дозах необходим лекарственный мониторинг.

Клиндамицин и линкомицин не выводится с помощью гемодиализа.

НР

Линкозамиды хорошо переносятся. Из побочных эффектов наиболее часто встречаются диспептические явления — боли в животе, тошнота, рвота, диарея (до 30 % при применении клиндамицина и 10 % при применении линкомицина), псевдомембранозный колит (чаще при использовании клиндамицина) — 1-2 %; псевдомембранозный колит может появляться как на фоне приема клиндамицина, так и через 2-3 нед после прекращения лечения.

При интравагинальном введении частыми осложнениями являются цервицит, вагинит, вульвовагинит (у 35 % беременных и у 16 % небеременных женщин).

Гематологические реакции — нейтропения (может проявляться болями в горле и лихорадкой); тромбоцитопения (может проявляться необычными кровотечениями или кровоизлияниями); эозинофилия.

При быстром внутривенном введении высоких доз линкомицина может наблюдаться падение артериального давления, сопровождающееся тошнотой, рвотой, аритмией и остановкой сердца. Подобное действие связывают с его структурным сходством с хинином.

При внутривенном введении возможно развитие флебита, внутримышечное введение болезненно.

Повышенная чувствительность — аллергические реакции сыпь, покраснение кожи, зуд, крайне редко анафилаксия и отек Квинке.

При появлении аллергических реакций отмена препарата. Описаны случаи токсического эпидермального некролиза, что также требует отмены ЛС.

Взаимодействие

Линкозамиды часто используются совместно с другими антимикробными ЛС.

Таблица 7.21. Нежелательные сочетания линкозамидов

Взаимодействующие ЛС	Результат взаимодействия
Ингаляционные наркотические средства или миорелаксанты Опиоидные анальгетики	Нервно-мышечная блокада: мышечная слабость, угнетение или остановка дыхания. Для снятия блокады необходимы антихолинэстеразные препараты или кальция хлорид Угнетение дыхания вплоть до апноэ
Каолин и аттапульгит, входящие в противодиарейные препараты	Снижает всасывание линкозамидов в желудочно-кишечном тракте, необходимы интервалы 3-4 ч между приемами препаратов
Хлорамфеникол или макролиды	Нерациональная комбинация из-за идентичного механизма действия. Антагонизм между препаратами — конкуренция за связь с белками плазмы и ослабление эффектов линкозамидов

Комбинированное применение возможно с:

- антисинегнойными цефалоспоридами,
- аминогликозидами,
- азтреонамом,
- рифампицином,
- фторхинолонами,
- телитромицином,
- приметамином,
- примахином,
- хлорохином.

Синергидный эффект отмечается при применении с:

- цефтазидимом — в отношении различных аэробов и анаэробов;
- приметамином — в отношении *T. gondii*;
- примахином — в отношении *P. carinii*;
- хлорохином — в отношении *P. falciparum*.

Нежелательные лекарственные сочетания приведены в табл. 7.21.

Показания к применению

- инфекции нижних отделов дыхательных путей;
- аспирационная пневмония, абсцесс легкого, эмпиема;
- инфекции кожи и мягких тканей, включая диабетическую стопу;
- инфекции костей и суставов;
- интраабдоминальные инфекции — перитонит, абсцессы;
- инфекции органов малого таза: эндометрит, аднексит, сальпингоофорит, негонорейный абсцесс маточных труб

- и яичников, пельвиоцеллюлит, послеоперационные анаэробные вагинальные инфекции;
- хлорохинорезистентная тропическая малярия, вызываемая *P. falciparum* (только клиндамицин в сочетании с хи니ном);
- токсоплазмоз (только клиндамицин в сочетании с пириметамином).

При тяжелых инфекциях линкозамиды должны сочетаться с антибиотиками, действующими на грамотрицательную флору (аминогликозиды и др.).

Противопоказания

- заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе — неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением антибиотиков;
- повышенная чувствительность к линкозамидам или доксорубину;
- беременность, грудное вскармливание.

7.5. Гликопептиды

Группа гликопептидов включает два природных антибиотика — ванкомицин и тейкопланин. В настоящее время гликопептиды являются базовыми ЛС при лечении госпитальных инфекций, вызванных мультирезистентными стафилококками и энтерококками, и интерес к гликопептидам обусловлен увеличением частоты нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами.

Фармакодинамика

Гликопептиды обладают преимущественно бактериостатическим действием, они нарушают второй этап синтеза клеточной стенки бактерий, блокируя образование пептидогликана (гликопептиды и β-лактамы воздействуют на разные этапы синтеза пептидогликана); нарушают структуру и функцию цитоплазматической мембраны и синтез РНК на уровне рибосом.

Гликопептиды оказывают бактериостатическое действие на энтерококки, коагулазонегативные стафилококки, некоторые стрептококки группы *viridans*, на другие микроорганизмы оказывают бактерицидное действие.

Гликопептиды обладают незначительным постантибиотическим эффектом.

Вторичная резистентность микроорганизмов к гликопептидам развивается очень медленно (более 30 сут). Перекрестная резистентность между этими ЛС и другими антибиотиками отсутствуют.

Спектр активности

Гликопептиды проявляют активность только против аэробных и анаэробных грамположительных бактерий.

Сравнительная антимикробная активность ванкомицина и тейкопланина *in vitro* представлена в табл. 7.22.

Критерии чувствительности к ванкомицину (МПК):

стафилококки и энтерококки:

- чувствительные — ≤ 4 мг/л;
- умеренно чувствительные — $\leq 8-16$ мг/л;
- устойчивые — ≥ 32 мг/л;

стрептококки и пневмококки:

- чувствительные — 1 мг/л.

Критерии чувствительности к тейкопланину (МПК):

стафилококки и энтерококки:

- чувствительные — ≤ 8 мг/л;
- умеренно чувствительные — ≤ 16 мг/л;
- устойчивые — ≥ 32 мг/л.

стрептококки и пневмококки:

- чувствительные ≤ 8 мг/л;

Ванкомицин — активен по отношению к *S. aureus* (включая пенициллиназообразующие и метилциллинрезистентные стафилококки), *Streptococcus spp.* (включая штаммы, резистентные к пенициллину), *Corynebacterium spp.*, *H. influenzae*.

Тейкопланин активен в отношении *S. aureus* и коагулазонегативных штаммов *Staphylococcus spp.* (включая резистентных к

Таблица 7.22. Антимикробная активность (МПК₉₀, мг/л) ванкомицина и тейкопланина в отношении грамположительных бактерий

Микроорганизмы	Ванкомицин	Тейкопланин
<i>S. aureus</i> MS	2	0.8
<i>S. aureus</i> MR	2	0.5
<i>Staphylococcus spp.</i> CN MS	4	2
<i>Staphylococcus spp.</i> CN MR	4	4
<i>S. viridans</i>	1	0.25
<i>S. pyogenes</i>	1	0.12
<i>S. pneumoniae</i>	0.5	0.12
<i>S. agalactiae</i>	0.5	0.12
<i>E. faecalis</i>	4	0.5
<i>E. faecium</i>	4	1
<i>L. monocytogenes</i>	0.5	0.25
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	4	0.5
<i>C. perfringens</i>	0.5	0.5
<i>C. difficile</i>	0.5	0.25
<i>Propionibacterium spp.</i>	0.5	0.25

Примечание. MS — метициллинчувствительные штаммы; MR — метициллинрезистентные штаммы; CN — коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*).

метициллину и другим β -лактамным антибиотикам), *Streptococcus spp.*, *E. faecalis*, *L. monocytogenes*, *Corynebacterium spp.*, *S. difficile*, *Peptococcus spp.*

Не имеют перекрестной резистентности с другими антибиотиками.

Устойчивы почти все грамотрицательные бактерии, микобактерии, вирусы, простейшие. В последние годы в нескольких странах выделены *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA, VRSA) или к ванкомицину и тейкопланину (GISA).

В отделениях интенсивной терапии США в настоящее время вырос уровень резистентности *E. faecium* (VRE) к ванкомицину. Некоторые ванкомицинорезистентные штаммы энтерококков сохраняют чувствительность к тейкопланину.

Фармакокинетика

Ванкомицин — основной путь введения внутривенный. При оральном введении ванкомицин практически не всасывается, что позволяет использовать его для лечения псевдомембранозного колита.

СТК сохраняется в течение 8-10 ч после введения. После в/в введения объем распределения 0.4 л/кг, связь с белком 55 %; практически не метаболизируется. При интраперитонеальном введении в дозе 30 мг/кг концентрация в плазме крови около 10 мг/кг. Около 60 % дозы абсорбируется через 6 ч. При многократном введении отмечается кумуляция. Препарат быстро проникает в полость перикарда, плевры, синовиальную и асцитическую жидкости (концентрация 50-100 % от плазменной). При менингитах концентрация ванкомицина в цереброспинальной жидкости составляет 10-20 % плазменной. Обнаруживается в желчи (50 % от концентрации в крови), с калом выделяется в незначительном количестве. Основной путь выведения (90 %) — клубочковая фильтрация. Концентрация в моче 100-300 мкг/мл. $T_{1/2}$ — 4-6 ч у больных с нормальной функцией почек. 75 % дозы экскретируется в первые 24 ч. У больных со сниженной функцией почек и у пожилых $T_{1/2}$ — 7.5 дня.

Ванкомицин используется только в виде медленной в/в инфузии (60 мин и более). Быстрое введение препарата может сопровождаться развитием реакции гиперчувствительности — покраснением лица и верхнего плечевого пояса, зудом, болями за грудиной и тахикардией — синдром «красного человека» или «красной шеи». Для профилактики этих реакций возможно предварительное введение H_1 -гистаминоблокаторов.

Тейкопланин — биодоступность после в/м введения 3-6 мг/кг — 90 %; $T_{1/2}$ — 40-70 ч позволяет назначать его один раз в сутки; после в/в введения 3-6 мг/кг; $T_{1/2}$ — 150 ч. Связь с белками плазмы 90-95 %. Экскреция почками — 80 %.

Гликопептиды не метаболизируются. Выводятся почками в неизменном виде, при почечной недостаточности требуется коррекция доз. Препараты не удаляются при гемодиализе.

НР

НР гликопептидов представлены в табл. 7.23.

Риск нефротоксического действия возрастает при хронических заболеваниях почек, гиповолемии, застойной сердечной недостаточности, длительном применении ЛС. У пациентов пожилого возраста может потребоваться снижение дозировки.

Таблица 7.23. Нежелательные лекарственные реакции гликопептидов

Локализация и характер НР	Симптомы
Почки	Обратимое нарушение выделительной функции (увеличение креатинина и мочевины в крови, анурия). Частота при применении ванкомицина — 5-40 %, тейкоплагина — < 1 % случаев. Остаточная концентрация ванкомицина в крови не должна превышать 10 мг/л. Риск развития повышен у пожилых, при заболеваниях почек, гиповолемии, длительном применении
ЦНС Ототоксичность	Головокружение, головная боль Снижение слуха, вестибулярные нарушения при применении ванкомицина (у больных с нарушенной функцией почек, у пациентов пожилого возраста)
Специфическая реакция на быстрое внутривенное введение ванкомицина — синдром «красного человека» или «красной шеи»	Покраснение лица и верхней части туловища, кожный зуд, боль за грудиной и тахикардия, (иногда артериальная гипотензия) в результате высвобождения гистамина из тучных клеток
Аллергические реакции	Сыпь, крапивница, лихорадка, анафилактический шок (редко)
Гематологические реакции	Обратимая лейкопения, тромбоцитопения (редко)
Желудочно-кишечный тракт. Печень	Тошнота, рвота, диарея, транзиторное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы
Беременность и лактация	Риск нейро- и ототоксического действия на плод. Могут вызывать изменения кишечной микрофлоры и сенсибилизацию ребенка, находящегося на грудном вскармливании
Местные реакции	Флебиты, боль, жжение в месте введения

При применении гликопептидов, как и большинства антибиотиков, обладающих нефротоксическим действием, режим дозирования следует рассчитывать с учетом клиренса креатинина. В процессе лечения необходимо контролировать диурез, уровень креатинина в крови, по возможности осуществлять лекарственный мониторинг. При необходимости применения гликопептидов больше 10 дней требуется контроль слуха и вестибулярных нарушений.

Показания к применению гликопептидов

Применяются при инфекциях любой локализации, вызванных MRSA, а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам.

Гликопептиды являются препаратами выбора при:

- инфекциях, вызванных MRSA;
- стафилококковых инфекциях при аллергии к β -лактамам;
- тяжелых инфекциях, вызванных *Enterococcus spp.*, *S. jeikeium*, *B. cereus*, *F. meningosepticum*;
- инфекционном эндокардите, вызванном зелеными стрептококками и *S. bovis* при аллергии к β -лактамам;
- инфекционном эндокардите, вызванном *E. faecalis* (в комбинации с гентамицином);
- менингите, вызванном *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину;
- эмпирической терапии угрожающих жизни инфекций при подозрении на стафилококковую этиологию;
- инфекционный эндокардит трикуспидального клапана или протезированного клапана — в сочетании с гентамицином;
- катетер-ассоциированный сепсис;
- посттравматический или послеоперационный менингит — в сочетании с цефалоспорином III поколения или фторхинолонами;
- перитонит — при перитонеальном диализе;
- фебрильная нейтропения — при неэффективности стартовой терапии.

Внутри препарат используют при лечении псевдомембранозного колита, вызванного *C. difficile*.

Профилактическое применение:

- периоперационная профилактика при ортопедических и кардиохирургических операциях с высокой частотой распространения MRSA или при аллергии на β -лактамы;
- профилактика эндокардита у пациентов, относящихся к группе высокого риска.

Противопоказания

Гиперчувствительность к гликопептидам.

Лекарственные взаимодействия гликопептидов

Бактерицидное действие гликопептидов в отношении стрептококков и энтерококков увеличивается при их комбинации с гентамицином и стрептомицином, рифампицином, но при этом увеличивается риск НР. Опасно комбинировать гликопептиды с ото- и нефротоксичными ЛС (аминогликозидами, амфотерицином В, полимиксинами, этакриновой кислотой др.).

7.6. Оксазолидиноны

Оксазолидиноны — новый класс синтетических антимикробных ЛС. В настоящее время в клинической практике применяется один из этих препаратов — линезолид.

Механизм действия

Механизм действия оксазолидинонов связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки. В отличие от других антибиотиков, ингибирующих синтез белка, они действуют на ранних этапах трансляции (необратимое связывание с 30S и 50S субъединицами рибосом), что нарушает процесс образования 70S-комплекса и формирование пептидной цепи. В результате уникального механизма действия не отмечается перекрестной устойчивости микроорганизмов к линезолиду и другим антибиотикам, действующим на рибосомы (макролиды, линкозамиды, стрептограмин, аминогликозиды, тетрациклины и хлорамфеникол).

Спектр активности

Линезолид проявляет высокую активность преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов — стафилококков, энтерококков, пневмококков, различных стрептококков (группы А, В, С и *viridans*), анаэробных кокков, кластридий и некоторых других микроорганизмов. Большая часть грамотрицательных микроорганизмов природно устойчивы к линезолиду. Умеренную активность линезолид проявляет в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов (МПК₉₀ от 4 мг/л и выше) — *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *B. pertussis*, *N. gonorrhoeae*, *Legionella spp.*

Критерии чувствительности грамположительных микроорганизмов к линезолиду (МПК):

- энтерококки — чувствительные, промежуточные и устойчивые (соответственно ≤ 2 ; 4 и ≥ 8 мг/л);
- стафилококки — чувствительные (≤ 4 мг/л);
- пневмококки — чувствительные (≤ 2 мг/л);
- золотистый и коагулазонегативные стафилококки — чувствительные (1-2 мг/л).

В отношении энтерококков линезолид действует бактериостатически: проявляет стабильную активность в отношении *E. faecalis*, *E. faecium* и других энтерококков со значением МПК₉₀ от 1 до 4 мг/л, в том числе сохраняет активность в отношении штаммов энтерококков, резистентных к ванкомицину и тейкопланину.

Линезолид проявляет активность (при одинаковых значениях МПК) в отношении метициллиночувствительных и метициллинорезистентных стафилококков; в отношении *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков проявляет бактериостатическое действие.

S. pneumoniae — линезолид активен в отношении как чувствительных штаммов, так и штаммов, устойчивых к пенициллину, эритромицину, цефтриаксону, клиндамицину, тетрациклину, хлорамфениколу. В последние годы выделены штаммы *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к линезолиду.

В отношении анаэробных бактерий линезолид проявляет бактерицидный эффект: активность в отношении грамположительных анаэробов — *C. perfringens*, *C. difficile* и пептострептококков сравнима с активностью ванкомицина в отношении этих микробов, но в отличие от ванкомицина линезолид действует также на грамотрицательные анаэробы — *B. fragilis*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*

Линезолид высокоактивен в отношении *Bacillus spp.* (МПК 0.5-1 мг/л), *Corynebacterium spp.* (МПК 0.25-0.5 мг/л), *L. monocytogenes* (МПК 0.5-2 мг/л), *M. tuberculosis* (МПК 0.5-2 мг/л), *Nocardia spp.* (МПК₅₀ 2-4 мг/л).

Постантибиотический эффект — *in vitro* линезолид проявляет слабый ПАЭ. В отношении MRSA, MSSA и ванкомицинрезистентного *E. faecium* ПАЭ составляет при 1 МПК — 0.5; 0.3; 0.8, при 4 МПК — 0.6; 1.1; 1.4 соответственно. Постантибиотический эффект *in vitro* увеличивается при увеличении дозы ЛС и составляет при дозе 20 и 80 мг/кг в отношении пенициллиночувствительных *S. pneumoniae* 3.6 и 3.8 ч, в отношении MSSA 3.9 и 3.7 ч соответственно.

Резистентность. Резистентность к линезолиду развивается медленно, однако, начиная с 2001 г., стали появляться сообщения о выделении устойчивых к линезолиду штаммов грамположительных бактерий (прежде всего среди *E. faecium*). Пока частота выделения штаммов микроорганизмов, устойчивых к линезолиду, существенно меньше, чем к ванкомицину и тейкопланину.

Фармакокинетика

При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 100 %, не зависит от приема пищи. Максимальные концентрации в крови достигаются через 1-2 ч, распределяется во многие ткани и среды организма. При многократном применении отношение плазменной концентрации к концентрации в бронхиальном секрете и альвеолярной жидкости составляет соответственно 1.0:4.5 и 1.0:0.15. При однократном применении при отсутствии воспаления мозговых оболочек отношение концентрации линезолида в спинномозговой жидкости к плазменной концентрации составило 0.7:1.0. Связь с белком 31 %. Метаболизируется в печени. Экскретируется преимущественно с мочой в основном в неактивном состоянии. $T_{1/2}$ — 4.5-5.5 ч, не зависит от возраста пациента и функции печени и почек.

Показания

Эффективность линезолида в контролируемых исследованиях установлена при различных инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами, — пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции, эндокардит, сепсис.

Прежде всего его применение показано при инфекциях различной локализации, вызванных мультирезистентными грамположительными бактериями (прежде всего стафилококками и энтерококками).

Сравнительная клиническая эффективность ванкомицина и линезолида одинакова, но линезолид лучше переносится больными. При инфекциях, вызванных мультирезистентными грамположительными и грамотрицательными бактериями, используются комбинация линезолида с цефалоспоринами III-IV поколений или фторхинолонами.

7.7. Тетрациклины

К группе тетрациклинов относятся природные — тетрацилин, окситетрацилин и полусинтетический антибиотик — доксициклин. Химическую основу тетрациклинов составляет полифункциональное 4-членное гидронафтаценовое соединение.

Тетрациклины — классические бактериостатики. Они подавляют синтез белка в бактериальной клетке на уровне 30S субъединицы рибосомы. Имеют широкий, сравнимый для природных и полусинтетического препарата доксициклина, спектр антимикробной активности, охватывающий грамполо-

Таблица 7.24. Фармакокинетические параметры тетрациклинов

Препарат	T _{1/2} , ч		Всасы- вание, %	Влияние пищи	Связь с бел- ком, %	Выве- дение с мочой, %
	норма	анурия				
Тетрациклин	5-8	57-108	77-80	Снижение	50-60	37
Окситетрациклин	9-10	47-66	58	Снижение	30-35	70
Доксициклин	16-22	15-24	95	Не влияет	80-90	22-42

жительные и грамотрицательные микроорганизмы, некоторые простейшие. Вместе с тем они имеют и высокий уровень вторичной резистентности, особенно это касается внутригоспитальных штаммов стафилококков и грамотрицательных бактерий. Отмечается перекрестная устойчивость микроорганизмов ко всем препаратам группы.

Критерии чувствительности микробов к тетрациклинам (МПК): чувствительные — 0.25-1 мг/л, устойчивые — ≥ 2 -3 мг/л.

В настоящее время в клиническую медицину внедряются новые полусинтетические тетрациклины, производные миноциклина — глицилциклины. Они активны в отношении большинства устойчивых к другим тетрациклинам штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Обладают высокой активностью в отношении MRSA, тетрациклинорезистентных и устойчивых к бензилпенициллину штаммов — *S. pneumoniae*, энтерококков, энтеробактерий, бактероидов и т. д.

Спектр антимикробной активности

Природный спектр их действия охватывает грамположительные кокки (в настоящее время отмечается высокая устойчивость пневмококков, стрептококков и большинства стафилококков) и грамотрицательные кокки: гонококки, пневмококки и *M. catarrhalis* (50 % штаммов гемолитического стрептококка и 70 % штаммов энтерококков устойчивы), листерии, возбудители сибирской язвы, иерсинии, хламидии, микоплазмы, кампилобактерии, бруцеллы, гемофильная палочка, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, холерный вибрион, возбудители чумы, туляремии, риккетсии, бледные спирохеты, клостридии кроме *C. difficile*, фузобактерии, *Propionibacterium acne* (вызывающие развитие угрей). Доксициклин активен в отношении малярийного плазмодия.

Фармакокинетика

См. табл. 7.24.

Всасывание. При оральном назначении всасываемость тетрациклина и окситетрациклина составляет 70-80 %. При приеме препаратов после еды всасывание снижается в 2 раза. Всасывание тетрациклинов происходит медленно. Парентеральное введение создает высокие концентрации препарата в крови, в 2 раза и более превышающие концентрацию после орального приема. Наилучшая всасываемость у доксициклина. Биодоступность доксициклина составляет 90-95 % и практически не зависит от пищи.

C_{\max} достигается при приеме внутрь к 1-3-му часу; СТК (1-4 мкг/мл) поддерживается на протяжении 12-24 ч. Связь с белком 80-95 %, $T_{1/2}$ тетрациклина — 3-6 ч, окситетрациклина — 9-10 ч, а доксициклина — 12-22 ч.

Распределение. Тетрациклины хорошо проникают в легкие, печень, почки, селезенку, матку, миндалины, предстательную железу, ткани глаза, в желчь, в экссудат гайморовых и лобных пазух, накапливаются в воспаленной и опухолевой тканях.

В легочной ткани концентрация может превышать уровень их содержания в крови в 10-15 раз; в плевральной жидкости концентрация тетрациклинов составляет 25-75 % от плазменной, в асцитической и синовиальной жидкостях — соответственно 50-100 и 60-100 %. Через ГЭБ они проникают плохо, даже при парентеральном введении концентрация в цереброспинальной жидкости составляет около 10 % от уровня в сыворотке крови, при менингитах — 15-50 %. Хорошо проходят через плаценту и накапливаются в грудном молоке. Концентрация тетрациклинов в крови плода и грудном молоке составляет соответственно 10-50 и 50-100 % от плазменной.

Доксициклин имеет лучшее распределение в ткани. В комплексе с кальцием тетрациклины откладываются в костной ткани, эмали зубов (особенно в молодой пролиферирующей ткани).

Метаболизм. Метаболизируются в печени, метаболизм доксициклина (30-60 %) значительно выше, чем у тетрациклина и окситетрациклина.

Выведение. Выводятся тетрациклины в основном с мочой и калом (активная гастроинтестинальная секреция усиливается при заболеваниях почек).

Среднее выведение с калом при оральном приеме составляет 20-50 % принятой дозы, при внутривенном введении — 6-10 %. Почками тетрациклины выводятся путем клубочковой фильтрации. С мочой выводится 10-25 % антибиотика, принятого внутрь, и 20-70 % — вводимого внутривенно. При нормальной функции печени тетрациклины имеют значительный печеночный клиренс, что приводит к созданию концентрации в желчи, в 5-20 раз превышающей их уровень в крови. Печеночная недостаточность влечет за собой увеличение концен-

трации тетрациклинов в крови и снижение ее в желчи. При нарушении выделительной функции почек концентрация их в крови за счет увеличения $T_{1/2}$ резко возрастает.

Доксициклин, в отличие от тетрациклина, имеет более высокую липофильность, поэтому выводится в высоком проценте через ЖКТ, причем у пациентов с почечной недостаточностью этот путь является основным и выведение доксициклина не снижается. При гемодиализе тетрациклины выводятся с трудом, а доксициклин не выводится.

НР

Частота побочных реакций при использовании тетрациклинов составляет 7-30 %. Преобладают токсические осложнения, обусловленные катаболическим действием тетрациклинов: гипотрофия, гиповитаминозы, поражения печени — некрозы печени, почек — тубулярный некроз, угнетение белкового обмена, ulcerация ЖКТ, фотосенсибилизация кожи (чаще доксициклин), повышение внутричерепного давления.

Со стороны ЖКТ:

- снижение аппетита, диспептические явления — тошнота, рвота, боли в эпигастрии;
- диарея (редко) — может быть обусловлена прямым раздражающим действием тетрациклинов на слизистую оболочку кишечника или изменением нормальной кишечной микрофлоры — колонизация *Proteus spp.*, *P. aeruginosa* при назначении для деконтаминации кишечника;
- биологические осложнения, связанные с подавлением сапрофитов и развитием вторичных инфекций (кандидоз, энтероколит — чаще стафилококковый или вызванный *S. difficile*);
- поражение слизистой оболочки полости рта — язвенный или везикулярный стоматит с болезненностью и образованием пузырьков на слизистой оболочке щек; отечность, гипертрофия сосочков языка. (Для предупреждения витаминной недостаточности, обусловленной дисбиотическими изменениями нормальной микрофлоры, одновременно с тетрациклином назначают витамины группы В.)

У детей тетрациклины вызывают нарушение образования костной и зубной ткани: дисколорация (изменение окраски) зубов, дефекты эмали, замедление линейного роста костей. Детям до 8 лет тетрациклины применять не разрешается.

Аллергические реакции наблюдаются в 0-4 % случаев; между тетрациклинами существует перекрестная аллергия.

Фотосенсибилизация — отек кожи, сыпь, дерматит при действии солнечных лучей — может сочетаться с поражением ногтей. При воздействии солнечных лучей эти явления могут

возникнуть как через несколько месяцев после лечения тетрациклинами, так и во время лечения (риск кожных проявлений выше).

Тетрациклины могут вызывать повышение уровня щелочной фосфатазы, амилазы, билирубина, остаточного азота и при лабораторных исследованиях могут дать ложноположительное увеличение уровня катехоламинов в моче.

Применение

Внутри рекомендуется принимать тетрациклины натощак или через 3 ч после еды, запивая 200 мл воды, что уменьшает раздражающее влияние на стенку пищевода и кишечника, улучшает всасывание.

Взаимодействие

Пища и антациды значительно снижают биодоступность тетрациклина (но не доксициклина), так как при взаимодействии с катионами Ca, Mg, Al, которые содержатся в пище, особенно в молочных продуктах, и в антацидах образуются нерастворимые хелатные соединения.

Тетрациклины усиливают:

- гипогликемическое действие противодиабетических ЛС, производных сульфонилмочевины;
- антикоагулянтный эффект варфарина;
- действие периферических миорелаксантов.

Карбамазепин, фенитоин и барбитураты ускоряют метаболизм доксициклина в печени, укорачивая почти в 2 раза его период полувыведения, снижают его концентрацию в крови. Аналогичная картина может отмечаться у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Нефротоксичность тетрациклинов может усиливаться в комбинации с метоксифурановыми анестетиками. Одновременное применение тетрациклинов с диуретиками повышает уровень мочевины в крови, усиливает токсическое действие циклоспорина и др. При одновременном применении с витамином А возможно развитие синдрома псевдоопухоли.

Показания к применению

Риккетсиозы: сыпной тиф, возвратный тиф, пятнистая лихорадка Скалистых гор и др.

Особо опасные инфекции: чума (в сочетании со стрептомицином), холера (доксициклин).

Зоонозные инфекции: лептоспироз, бруцеллез, туляремия (в сочетании со стрептомицином), сибирская язва.

Холера.

Иерсиниоз (доксциклин).

Лептоспироз.

Боррелиоз.

Коксиеллез (Ку-лихорадка).

Хламидиозы (трахома, цервицит, уретрит).

Инфекции, передаваемые половым путем (сифилис, гонорея, венерическая лимфогранулема, урогенитальный хламидиоз и микоплазмоз).

Кишечные инфекции, обусловленные *C. jejuni*, *C. fetus*.

Диарея путешественников.

Микобактериозы (вызванные *M. avium/intracellulare complex* и *M. fortuitum*).

Профилактика малярии

Актиномикоз.

Инфекции верхних дыхательных путей — острый синусит (доксциклин).

Инфекции нижних дыхательных путей — обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония (доксциклин) — при аллергии к бета-лактамам.

Инфекции желчевыводящих путей.

Ородентальные инфекции — периодонтит и др. (доксциклин).

Эрадикация *H. pylori* (только тетрациклин в сочетании с другими антибиотиками и антисекреторными препаратами).

Флегмоны, абсцессы, мастит, фурункулез, угревая сыпь — при неэффективности местной терапии (доксциклин), трофические язвы (местно), инфекции после укуса насекомых.

Конъюнктивит, блефарит, язвы роговицы и другие заболевания глаз (местно).

В последние годы тетрациклины утратили значение в качестве лекарств выбора в связи с распространением устойчивых возбудителей и созданием новых ЛС, превосходящих их по эффективности и безопасности (бета-лактамы, макролиды, фторхинолоны и др.).

Как лекарства выбора их используют при особо опасных инфекциях, при инфекциях, передаваемых половым путем, некоторых формах инфекции верхних и нижних дыхательных путей, неосложненных инфекциях мочевых путей, у пациентов с гиперчувствительностью к бета-лактамам и другим группам антимикробных ЛС.

Противопоказания

Возраст до 8 лет, беременность, кормление грудью, тяжелая патология печени, почечная недостаточность (тетрациклин).

7.8. Хинолоны и фторхинолоны

Хинолоны, являющиеся синтетическими антибактериальными препаратами, делятся на четыре поколения, причем три последних являются фторированными — фторхинолонами. Классификация препаратов и спектр антимикробной активности представлены в табл. 7.25.

Механизм действия

Хинолоны являются производными нафтиридина и хиноли-

Таблица 7.25. Классификация и антимикробный спектр хинолонов и фторхинолонов

Классификация, поколение	Препараты	Антимикробный спектр	Клинические показания
I	Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота	Г(-) МО (но не <i>Pseudomonas spp.</i>)	Неосложненные инфекции мочевой системы
II	Норфлоксацин Ломефлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ципрофлоксацин	Г(-) МО (включая <i>Pseudomonas spp.</i>), некоторые Г(+) МО (включая <i>Staphylococcus aureus</i> но не <i>S. pneumoniae</i> и некоторые атипичные МО	Неосложненные и осложненные инфекции мочевой системы и пиелонефрит, инфекции, передающиеся половым путем, простатит, инфекции кожи и соединительной ткани
III	Левифлоксацин Спарфлоксацин Гатифлоксацин Моксифлоксацин	То же, что у II поколения + расширенный спектр Г(+)(пенициллин-чувствительные и пенициллинрезистентные <i>S. pneumoniae</i>) и большая активность в отношении атипичных МО + некоторые анаэробы	Обострение ХОБЛ, внебольничная пневмония
IV	Тровафлоксацин	То же, что у III поколения + анаэробы	То же, что у препаратов I, II и III поколений + интраабдоминальные инфекции, нозокомиальная пневмония, инфекции области таза

на. Фторхинолоны синтезированы путем введения в молекулу хинолона нафтиридина одного, двух или трех атомов фтора, что привело к созданию группы ЛС с широким антимикробным спектром действия, с хорошими фармакокинетическими характеристиками, относительно низкой токсичностью.

Хинолоны и фторхинолоны обладают бактерицидным действием, ингибируют ключевой фермент бактерий — ДНК-гиразы (топоизомеразы II), определяющий процесс биосинтеза ДНК и деления клетки, и топоизомеразу IV, нарушая тем самым синтез ДНК микробной клетки. Некоторые фторхинолоны ингибируют топоизомеразы II и IV — ломефлоксацин и моксифлоксацин. Основной мишенью моксифлоксацина в грамположительных микроорганизмах преимущественно является топоизомераза IV, а в грамотрицательных ДНК-гиразы (топоизомеразы II).

Фторхинолоны имеют достоверно выраженный постантибиотический эффект.

7.8.1. Хинолоны

Хинолоны I поколения имеют узкий спектр активности, и многие из них (оксолиновая и пипемидовая кислоты) в настоящее время значительно утратили свое значение.

Налидиксовая кислота — первый 4-хинолон, синтезированный в 1962 г. Действует бактерицидно, в низких концентрациях возможно также бактериостатическое действие. К налидиксовой кислоте высокочувствительны грамотрицательные бактерии (кроме синегнойной палочки), природноустойчивы — грамположительные.

Фармакокинетика. При приеме внутрь препарат хорошо всасывается. В печени после гидроксилирования образуется активная форма — гидроксиналидиксовая кислота, связывающаяся в крови на 80-90 % с белками, что обуславливает плохое проникновение препарата в ткани. Антимикробным действием обладает лишь свободная фракция, накапливающаяся в достаточной концентрации лишь в мочевых путях. Активность усиливается при ощелачивании мочи. При сохраненной функции почек терапевтическая концентрация в моче определяется на протяжении 4-6 ч, что объясняет назначение суточной дозы (60 мг/кг) в 4 приема. За сутки выводится 90 % препарата, при отсутствии почечной недостаточности препарат не накапливается.

НР. Наиболее часто отмечается гепатотоксическое действие. Могут возникать диспепсии (особенно при приеме натощак), изредка аллергические реакции, гепатотоксичность, симптомы поражения ЦНС (головокружение, головная боль, повышение судорожной активности), панцитопения и гемолитическая анемия.

Препарат противопоказан новорожденным и детям первых месяцев жизни, а также больным с заболеваниями печени.

Оксалиновая кислота. Главными отличиями от налидиксовой кислоты являются: лучшая всасываемость в ЖКТ, более длинный период полувыведения, несколько худшая переносимость.

Пипемидовая кислота обладает более широким спектром действия, чем два других представителя хинолонов, в некоторых случаях может использоваться при нечувствительности грамотрицательной флоры к налидиксовой и оксалиновой кислотам.

7.8.2. Фторхинолоны (ФХ)

Спектр активности

Фторхинолоны характеризуются значительно более широким антимикробным спектром, высокой бактерицидной активностью, хорошим распределением в органы, что позволяет применять их для лечения широкого спектра инфекций различной локализации.

Для фторхинолонов характерно действие:

- на грамотрицательные бактерии — кишечную палочку (*E. coli*), шигеллы, сальмонеллы, протей (*Proteus spp.*), клебсиеллу (*Klebsiella spp.*);
- к ним чувствительны стафилококки (в том числе PRSA и некоторые MRSA), грамотрицательные кокки (гонококк, менингококк, *M. catarrhalis*);
- грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, сальмонеллы, шигеллы, протей, энтеробактер, клебсиелла, серрация, провиденция, цитробактер, морганелла), *P. aeruginosa*, а также кампилобактеры и легионеллы;
- цiproфлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин активны против *M. tuberculosis*;
- большинство анаэробов (*Clostridium spp.*, *Bacterides spp.*, за исключением *B. urealyticus*) резистентны или умеренно чувствительны к фторхинолонам, за исключением моксифлоксацина.

Микробиологические особенности хинолонов II поколения. Малочувствительны большинство стрептококков (в том числе пневмококк), энтерококки, хламидии, микоплазмы; не действуют на спирохеты, листерии и большинство анаэробов.

Микробиологические особенности хинолонов III поколения. Обладают более высокой активностью в отношении пневмококков, включая пенициллинорезистентные, и атипичных возбудителей (хламидии, микоплазмы).

Микробиологические особенности хинолонов IV поколения.

По антипневмококковой активности и действию на атипичных возбудителей превосходят хинолоны предшествующих поколений. Обладают высокой активностью против неспорообразующих анаэробов (*B. fragilis* и др.).

Фармакокинетика

Фторхинолоны привлекательнее хинолонов и с фармакокинетической точки зрения:

- хорошо всасываются при оральном приеме (биодоступность 90-100 %), пища может замедлять всасывание, но не оказывает влияния на биодоступность;
- метаболизируются в печени, более активно пefлоксацин, в меньшей степени офлоксацин и ломефлоксацин.

Распределение — фторхинолоны II-IV поколений характеризуются большим объемом распределения, создают высокие концентрации во многих органах и тканях (ткани ЖКТ, мочеполовых путей, почек, в синовиальной жидкости их концентрация составляет более 150 % по отношению к сывороточной), в различных клетках — полиморфно-ядерные нейтрофилы, макрофаги, альвеолярные макрофаги — концентрации в 2-12 раз превышают внеклеточные концентрации, что имеет значение при лечении инфекций с внутриклеточной локализацией микроорганизмов; через ГЭБ проникают цiproфлоксацин, офлоксацин и пefлоксацин (концентрация по отношению к сывороточной менее 50 %).

Цiproфлоксацин — гидрофилен, спарфлоксацин обладает максимальной липофильностью, офлоксацин и ломефлоксацин — занимают промежуточное положение, при этом все названные препараты примерно одинаково хорошо поступают в легочную ткань.

Фторхинолоны накапливаются в слизистой оболочке бронхов примерно в той же концентрации, что и в плазме. Более высокие концентрации фторхинолонов (для одних и тех же доз) достигаются при внутривенном введении, что нельзя сказать ни об одном из β -лактамовых препаратов (их концентрация в ткани легкого всегда меньше, чем в крови).

Спарфлоксацин достигает в выстилающей эпителий жидкости концентрации, равной МПК₉₀ для *S. pneumoniae* при однократном пероральном приеме в дозе 400 мг.

ФХ обладают способностью попадать внутрь клеток, но более кислая внутриклеточная среда приводит к усилению ионизации, поэтому наблюдается обратный поток препарата из клеток — наружу. Однако в целом у препаратов этой группы внутриклеточные концентрации превышают внеклеточные, что объясняет доказанную в клинических исследованиях эффективность пefлоксацина и цiproфлоксацина при пневмонии, вызываемой *Legionella pneumophila*.

Таблица 7.26. Фармакокинетические параметры фторхинолонов при приеме внутрь

Показатель	Ципрофлоксацин	Норфлоксацин	Офлоксацин	Пефлоксацин	Моксифлоксацин
Доза (мг)	500	400	400	400	400
Связь с белком (%)	20-35	15	25	20-30	39-48
Биодоступность (%)	60-80	35-45	85-95	90-100	85-90
Время достижения C_{\max}	1-1.5	1-3	1.1-1.4	1.5	1-2
C_{\max} (мг/мл)	1.9-2.9	1.6	3.5-5.3	3.8-4.1	2.5-4.9
Выведение с мочой (24 ч)	30-45	30-40	85-95	10-15	15-35
$T_{1/2}$ (ч) норма	3-4.5	3-7	5-7	6-14	12-13
$T_{1/2}$ (ч) $Cl < 10$ мл/мин	5-10	5-10	30-50	11-15	11.7(?)

ФХ имеют длительный период полувыведения и могут назначаться 1-2 раза в сутки.

Выведение. Выводятся фторхинолоны преимущественно почками, создавая в моче высокие концентрации, достаточные для подавления чувствительной к ним микрофлоры. Наряду с клубочковой фильтрацией некоторые ЛС активно секреторируются в канальцах почек (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин). Пефлоксацин и спарфлоксацин подвергаются канальцевой реабсорбции. Частично фторхинолоны выводятся с желчью.

При нарушении функции почек, особенно при тяжелой почечной недостаточности, требуется коррекция доз экскретируемых ЛС — офлоксацина, ломефлоксацина.

При гемодиализе и перитонеальном диализе фторхинолоны удаляются в незначительных количествах (10-30 %).

Фармакокинетические параметры фторхинолонов представлены в табл. 7.26-7.28.

Фармакодинамика и фармакокинетика ФХ характеризуются быстрым бактерицидным действием, прямо зависящим от концентрации препарата в крови. Для фторхинолонов характерен умеренный ПАЭ. В связи с этим клиническая эффективность фторхинолонов является функцией не только величины C_{\max} , но и времени, в течение которого концентрация препарата в крови превышает МПК. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что параметром, наиболее точно прогнозирующим эффективность фторхинолонов, является отношение площади под кривой «концентрация/время» (AUC) к значению МПК.

Этот интегральный параметр можно обозначить как AUC/МПК. В исследовании A. Forrest (1993) было показано, что адекватный клинический эффект (80 % и выше) при применении ципрофлоксацина у тяжелых больных в отделениях ин-

Таблица 7.27. Фармакокинетика фторхинолонов

АБП	Для равновесного состояния		Связь с белками плазмы, %	$T_{1/2}$, ч	Почечный клиренс, % к общему
	$AUC_{24\text{ ч}}/\text{л} \cdot \text{ч}$	C_{max} , мг/л			
Ципрофлоксацин 750 мг внутрь, дважды в день	31.6	3.6	30	3.3	50
Левифлоксацин 500 мг внутрь, 1 раз в день	47.5 ± 6.7	5.7 ± 1.4	40	6-8	65
Гатифлоксацин 400 мг внутрь, 1 раз в день	34.4 ± 5.7	4.2 ± 1.3	20	7.8	80
Моксифлоксацин 400 мг внутрь, 1 раз в день	48.6 ± 2.7	4.5 ± 0.5	40	13	22

Примечания. AUC — площадь под кривой «концентрация/время»; C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови.

Таблица 7.28. Фармакокинетика фторхинолонов

ЛС	Доза	Биодоступность, %	t_{max}	C_{max} , мг/л	AUC , мг/л · ч	V_D , л/кг	$t_{1/2}$, ч
Гатифлоксацин	400	98	2	3.4	32.4	2.17	8.4
Грепафлоксацин	400	70	2	1.5	12.4	5.07	5.2
Левифлоксацин	500	99	1.3	5.2	47.7	1.09	7.4
Моксифлоксацин	400	—	0.9	3.1	30.8	1.84	9.6
Спарфлоксацин	400	92	2.7	1.6	32.3	3.9	17.6
Тровафлоксацин	200	87.6	1.4	2.2	30.4	1.13	11

тенсивной терапии может быть достигнут при значениях AUC/MPK , превышающих 125. В этом же исследовании были рассчитаны дозы ципрофлоксацина, при которых ожидается адекватный клинический и бактериологический эффект при выделении различных микроорганизмов. В отношении высокочувствительных штаммов, для которых $MPK < 0.2$ мкг/мл, все изученные дозы ципрофлоксацина (600-1200 мг/сут) могут быть эффективны ($AUC/MPK > 125$).

При выделении менее чувствительных штаммов *S. aureus*, *P. aeruginosa* ($MPK = 0.5$ мг/л) для достижения адекватного эффекта ($AUC/MPK > 125$) требуется увеличение суточной дозы ципрофлоксацина до 1.2 г. Было показано, что предупредить возникновение устойчивых штаммов бактерий в процессе лечения можно, если значение AUC/MPK ципрофлоксацина будет превышать 100.

В одном из исследований клиническая и микробиологическая эффективность ципрофлоксацина у 64 пациентов с тяжелой респираторной инфекцией наблюдалась в тех случаях, ко-

гда соотношение АУС/МИК было > 125, а у 134 пациентов, получавших лечение левофлоксацином, вероятность клинического и микробиологического выздоровления была значительно выше, когда отношение АУС/МИК составляло 100. В отличие от ципрофлоксацина левофлоксацин демонстрирует высокую эффективность при бактериемии.

Эффективность препаратов этой группы определяется как продолжительностью действия, так и концентрацией, и для оценки фармакодинамики и эффективности фторхинолонов решающее значение имеет отношение величины площади под фармакокинетической кривой (АУС) к величине минимальной ингибирующей концентрации МИК₉₀ (МИК₅₀) возбудителя. Эффективность препаратов этой группы следует ожидать только в том случае, когда величина АУС/МИК₉₀ % — > 25-30 для грамположительных бактерий, а для грамотрицательных возбудителей — > 100.

Все фторхинолоны достигают эффективного уровня АУС/МПК по отношению к *H. influenzae*. Эффективное значение АУС/МПК для *S. pneumoniae* достигается только у новых фторхинолонов с повышенной антипневмоковой активностью.

Параметры фармакокинетики/фармакодинамики фторхинолонов представлены в табл. 7.29 и 7.30.

НР

Фторхинолоны могут вызывать:

- торможение развития хрящевой ткани, поэтому противопоказаны беременным и кормящим матерям; у детей могут применяться только по особым показаниям;
- в редких случаях возможно развитие тендинитов (воспаление сухожилий, особенно ахилловых, и их разрывы — у пожилых пациентов);
- удлинение интервала *Q—T* на электрокардиограмме, что может провоцировать развитие желудочковых аритмий;

Таблица 7.29. Параметры фармакокинетики/фармакодинамики фторхинолонов

АБП	Среднее отношение АУС/МИК ₅₀		
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Ципрофлоксацин	25	> 500	> 500
Левофлоксацин	57	> 500	> 500
Гатифлоксацин	110	> 500	> 500
Моксифлоксацин	202	> 500	> 500
Тривофлоксацин	225	> 500	> 500
Гемифлоксацин	288	> 500	> 500

Таблица 7.30. Минимальная подавляющая концентрация — МПК₉₀ (мкг/мл) фторхинолонов

Микроорганизм	Гатифлоксацин	Грелафлоксацин	Левофлоксацин	Моксифлоксацин	Спарфлоксацин	Тровафлоксацин
<i>S. aureus</i> (MSSA)	0.10-0.13	0.25	0.25	0.06	0.01-1.0	0.06
<i>S. aureus</i> (MRSA)	0.20-16	4	16	4	0.03-16	0.5-4
<i>S. aureus</i> (CRSA)	6.25	8-16	8	2	> 4	1-8
<i>S. epidermidis</i>	0.20-0.25	0.25	0.5-1	0.13	0.06-8	0.015-4
<i>E. faecalis</i>	0.78-2	0.39-4	1-3.13	1	0.12-2	0.12-2
<i>E. faecium</i>	1.56-4	4-12.5	3.13-8	1-4	0.25-2	0.25-8
<i>S. pneumoniae</i>	0.5	0.25-0.5	1-3.13	0.12-0.25	0.5	0.12-0.5
<i>S. pyogenes</i>	0.39-0.5	—	1	0.25	0.39	0.25
<i>E. cloacae</i>	0.06-0.20	0.12-0.25	0.06	0.06	0.2	0.06
<i>E. coli</i>	0.016-0.1	0.06-0.12	0.03	0.008	0.05-0.5	0.03-0.5
<i>E. coli</i> резистентный к ампициллину	8	—	16	8	—	32
<i>H. influenzae</i>	0.013-0.016	0.008-0.06	0.06	0.06	0.025	0.016
<i>K. pneumoniae</i>	0.10-0.39	0.12-0.25	0.13	0.013	0.10-0.39	0.13-0.5
<i>K. pneumoniae</i> резистентный к цефтазидиму	4	—	16	8	—	16
<i>M. catarrhalis</i>	0.013-0.6	0.015-0.006	0.03	0.03	0.025-0.03	0.015-0.03
<i>N. gonorrhoeae</i>	0.006-0.025	0.008-0.6	0.016	0.016	0.006-0.025	0.008
<i>P. aeruginosa</i>	3.13-32	1-4	2-8	1-4	6.25-32	1-4
<i>Salmonella spp.</i>	0.06-0.25	0.003-0.12	0.03	0.13	0.5	0.03-1
<i>S. marcescens</i>	1.56-12.5	1-25	8	8	12.5-25	2-8
<i>B. fragilis</i>	0.25-1	2-32	2	0.12	1-2	0.25-2
<i>C. difficile</i>	1-2	32	8	—	4-8	1-16
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1	2	3.13—>4	2	0.5-1	0.25-0.5
<i>M. pneumoniae</i>	0.05	0.06-0.5	—	0.06-0.12	0.0125-0.05	0.06-0.25
<i>L. pneumophila</i>	0.016	0.008-0.03	0.032	0.015	0.015	0.06
<i>C. trachomatis</i>	0.063-0.125	0.06-0.12	0.25-0.5	0.03-0.125	0.03-0.125	0.12
<i>C. pneumoniae</i>	0.063-0.125	0.06-0.5	0.25-0.5	0.03-1	0.03-1	0.12-1
<i>U. urealyticum</i>	0.78	0.12-2	—	—	—	—

Таблица 7.31. Сравнительная оценка НР фторхинолонов (в %, по сводным данным, охватывающим 1040 больных)

Препарат	ЖКТ	ЦНС	Кожные реакции*	Прочие
Норфлоксацин	4.2	1.3-2	0.6	0.1-0.6
Ципрофлоксацин	5	1.6	1.4	0.8
Офлоксацин	2.6-3	1	0.5	0.05
Ломефлоксацин	4-5.1	2-5.5	2.4-3.5	0.7
Пефлоксацин	4.2-7	1.2	0.6-2.4	0.9
Спарфлоксацин	11.4	4.2	5.1	—
Левифлоксацин			2-4	
Моксифлоксацин	1-7.8	2-2.9	1-2	0.05-1

*Включая фототоксичность.

- фотодерматозы;
- влияние на ЦНС — в редких случаях вызывают судороги, психозы, галлюцинации.

Не следует назначать больным с судорожным синдромом и выраженной цереброваскулярной недостаточностью (табл. 7.31).

Лекарственные взаимодействия

Хинолоны I поколения не следует сочетать с нитрофуранами, так как резко снижается эффект; синергизм отмечается при взаимодействии с хлорамфениколом, тетрациклинами, полиеновыми антибиотиками.

Всасывание фторхинолонов ухудшается при одновременном приеме антацидов, препаратов, содержащих кальций или алюминий, препаратов железа, сукральфата.

β -Лактамные антибиотики, аминогликозиды, цефалоспорины, макролиды можно применять в комбинации с фторхинолонами (целесообразны контроль функции печени и назначение гепатопротекторов). Установлен синергизм пенициллинов и фторхинолонов в отношении синегнойной палочки.

Циметидин, ранитидин, метронидазол, клиндамицин, глибенкламид не взаимодействуют с ципрофлоксацином.

Препараты группы фторхинолонов ингибируют цитохром P1A2, осуществляющий деалкилирование теофиллина, и способны уже через сутки совместного применения повышать концентрацию эуфиллина.

По силе влияния на фармакокинетику теофиллина фторхинолоны можно подразделяют на 3 группы:

I группа — препараты с выраженным влиянием на фармакокинетику теофиллина и с высоким риском развития побочного эффекта — эноксацин (через сутки может повысить концентрацию теофиллина на 50-65 % с развитием симптомов

передозировки теофиллина и даже интоксикации; из-за высокого риска НР препарат снят с применения);

II группа — препараты, вызывающие умеренное повышение содержания теофиллина в плазме (до 40 %) — ципрофлоксацин (25-30 %), пефлоксацин, норфлоксацин (10-15 %);

III группа — препараты, не взаимодействующие с теофиллином на уровне метаболизма, — офлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин.

При сочетании с НПВС возрастает риск нейротоксичности, вплоть до развития судорог.

Совместное назначение урикозурических препаратов (пробенецид) приводит к замедлению выведения фторхинолонов и повышению его плазменной концентрации.

Рифампицин увеличивает клиренс ципрофлоксацина, их совместное применение может ослаблять антибактериальное действие, хотя эти положения требуют дальнейшего изучения (при туберкулезе не доказано).

Эффект варфарина может усиливаться при приеме ципрофлоксацина, но в меньшей степени, чем при приеме других хинолонов.

В сочетании с алкоголем ципрофлоксацин снижает способность к концентрации внимания.

Важнейшие клинически значимые взаимодействия фторхинолонов представлены в табл. 7.32.

Показания к применению

Инфекции нижних дыхательных путей (НДП) (обострение хронического бронхита, нозокомиальная пневмония); III поколение фторхинолонов — «респираторные фторхинолоны» — рекомендованы при лечении внебольничных пневмоний (ВП), что объясняется несколькими причинами:

- респираторные фторхинолоны — препараты широкого спектра действия, потенциально активные по отношению ко всем наиболее часто встречающимся возбудителям ВП — грамположительным микроорганизмам (пневмококки, стафилококки), большинству грамотрицательных и внутриклеточных возбудителей, а также микобактериям туберкулеза и некоторым анаэробам;
- резистентность *S. pneumoniae* и других частых возбудителей ВП к препаратам этой группы за последнее десятилетие практически не изменилась (хотя такая тенденция все же имеет место). В то же время доля пенициллинрезистентных штаммов пневмококка в ряде стран возросла в 5-10 раз; кроме того, пока нет оснований прогнозировать быстрое увеличение числа микроорганизмов, невосприимчивых к действию фторхинолонов, так как воз-

Таблица 7.32. **Важнейшие взаимодействия фторхинолонов**

Важнейшие взаимодействия	Гатифлоксацин	Грепафлоксацин	Левифлоксацин	Моксифлоксацин	Спарфлоксацин	Тривафлоксацин
Антациды	+	+	+	+	+	+
Витамины/минералы	+	+	+	+	+	+
Теofilлин	—	+	—	—	—	—
НПВС	—	+	+	—	—	—
Варфарин	—	—	—	—	—	+
Дигоксин	—	—	—	—	—	—
Молочные продукты	—	—	—	—	—	—
Морфин	—	—	—	—	—	+
ЛС, удлиняющие интервал $Q-T$	+	Противопоказ.	+	+	Противопоказ.	—

нижение устойчивости определяется мутацией сразу двух различных участков микробной ДНК, а вероятность такого события достаточно низкая;

— многие респираторные фторхинолоны доступны как в формах для внутривенного введения, так и для приема внутрь, что позволяет проводить ступенчатую терапию;

— большинство респираторных фторхинолонов обладают выгодными фармакокинетическими особенностями, позволяющими применять эти АБП однократно или 2 раза в день.

Инфекции желчевыводящих путей.

Инфекции мочевыводящих путей.

Простатит.

Интраабдоминальные и тазовые инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).

Кишечные инфекции (шигеллез, сальмонеллез).

Тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей, суставов.

Гонорея.

Туберкулез (ципорфлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин — как препараты второго ряда).

Наряду с этим приходится констатировать, что стоимость респираторных фторхинолонов существенно выше стоимости АБП, применяемых в рутинной практике, кроме того, сохраняется запрет на использование препаратов этой группы для лечения детей и беременных.

Противопоказания

Для всех хинолонов:

- аллергические реакции на препараты группы хинолонов;
- беременность.

Дополнительно для хинолонов I поколения:

- тяжелые нарушения функции печени и почек;
- тяжелый церебральный атеросклероз.

Дополнительно для хинолонов II-IV поколений:

- детский возраст;
- кормление грудью.

Предостережения

Педиатрия. Применение фторхинолонов у детей до 15-18 лет было ограничено ввиду возможного повреждения костно-суставной системы. В последнее время это ограничение оспаривается, хотя фармакологические руководства развитых стран подчеркивают, что безопасность ципрофлоксацина для лиц моложе 18 лет пока не доказана. Однако не исключается возможность их назначения по жизненным показаниям.

Гериатрия. Ципрофлоксацин противопоказан лицам старческого возраста, а также страдающим эпилепсией и поражениями ЦНС. У пожилых пациентов увеличивается риск разрывов сухожилий, особенно при одновременном приеме глюкокортикоидов.

7.9. Полипептиды

В настоящее время в клинической практике используются два препарата этой группы — полимиксин В и полимиксин М.

Механизм действия

Полимиксины — бактерицидные антибиотики: они нарушают осмотическую целостность клеточных мембран, взаимодействуя с липополисахаридами и фосфолипидами наружной мембраны микробной клетки; конкурентно вытесняют двухвалентные катионы (кальций и магний) из фосфатных групп мембранных липидов; нарушение клеточных барьеров приводит к выведению внутриклеточных компонентов клетки и ее гибели.

Антимикробная активность

Полипептиды активны по отношению к грамотрицательной флоре (за исключением кокков). Спектр их активности включает *P. aeruginosa*, множественноустойчивые штаммы энтеробактерий (эшерихии, клебсиеллы, энтеробактеры, иерсинии, сальмонеллы, шигеллы), холерных вибрионов, *H. influenzae*, *B. pertussis*. Не действуют на большинство штаммов про-

тея, сerratии, *B. fragilis*, возбудителя туберкулеза, дифтерии, на клостридии и грибы.

Резистентность — развивается медленно, в связи с чем полимиксины сохраняют активность в отношении полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*.

Устойчивы к полимиксинам новые (бенгальские) штаммы *V. cholerae*, *V. El Tor*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Brucella spp.* Полимиксины действуют только на внеклеточно расположенных возбудителей.

Фармакокинетика

Полимиксины не всасываются при приеме внутрь.

Полимиксин М применяется только внутрь и местно на пораженные участки кожи. **Парентеральное введение не разрешено!**

Полимиксин М (препарат для местного применения) используют для терапии кишечных инфекций и местного лечения синегнойных раневых инфекций, отита, язв роговицы.

Полимиксин В — при применении внутрь практически не всасывается, оральный прием используют при лечении инфекционных энтероколитов, дизентерии; местно применяется в лечении ран.

При внутримышечном введении всасывается быстро, в крови обнаруживается через 30 мин. После однократного в/м введения 50 мг $T_{1/2}$ в крови составляет 6 ч; S_{max} достигается в течение 2 ч. Значения максимальных концентраций в крови подвержены индивидуальным колебаниям: при повторных введениях в суточной дозе 2-4 мг/кг средняя концентрация составляет 1-8 мкг/мл с медленным снижением концентрации в течение 8-12 ч. Связь с белком незначительна. Плохо проникает через гистогематические барьеры и ГЭБ, что объясняется большой величиной молекулы полимиксина В. Распределяется в ткани почек, легких, печени, диффундирует через плацентарный барьер и в концентрации 1 мг/кг обнаруживаются в тканях плода. Быстро инактивируется в гное. Для создания необходимых концентраций требуется введение непосредственно в очаги инфекции.

Полимиксин В не метаболизируется в печени и не выделяется с желчью. Выводится полимиксин В почками путем клубочковой фильтрации: в начальной фазе выведение замедленно (только 0.1 % выделяется в течение первых 12 ч). Всего с мочой выделяется около 67 % полимиксина В, введенного в/м, и 75 % при внутривенном введении, концентрация его в моче в 20-30 раз превышает плазменную. При сниженной функции почек препарат накапливается в крови. Предполагается, что часть не выведенного с мочой препарата инактивируется ферментами нормальных тканей путем гидролиза.

Показания к применению

В связи с внедрением в последние два десятилетия менее токсичных антимикробных ЛС — цефалоспоринов III-IV генераций, современных аминогликозидов, фторхинолонов и др. — полимиксин В занял место лекарственного средства второго ряда при лечении тяжелых инфекций, вызванных *P. aeruginosa* и другими множественноустойчивыми штаммами энтеробактерий и псевдомонад.

Полимиксин В в высоких суточных дозах (400-800 мг) входит в схемы селективной деконтаминации при подготовке к операциям на толстой кишке, что обеспечивает быструю эрадикацию чувствительных к его действию аэробных возбудителей при сохранении анаэробных. Не действуют на кокковые аэробные и анаэробные микроорганизмы.

При местном применении полимиксин В хорошо переносится даже при длительных и повторных курсах, к нему не развивается вторичная резистентность.

НР

Нефротоксичность наблюдается у 20 % больных, развивается в течение первых 4 дней лечения, проявляется протеинурией, гематурией, микрогематурией, цилиндурией; первым признаком нефротоксичности может быть повышение уровня мочевины и креатинина в крови. Тяжелым проявлением нефротоксичности может быть развитие острого канальцевого некроза.

Антимикробная активность полимиксина В пропорциональна токсичности, поэтому нельзя превышать дозы, рекомендованные инструкцией. При появлении признаков нефротоксичности контролировать состояние функции почек каждые 3 дня (определение концентрации креатинина в сыворотке крови, в моче и др.). Даже при дозах, рассчитанных в соответствии с рекомендациями к применению, возможно развитие нефротоксичности (индивидуальные особенности кинетики), поэтому желателен лекарственный мониторинг, особенно при появлении признаков нефротоксичности. Недопустимо сочетание с другими нефротоксичными препаратами.

При нарушении выделительной функции почек схемы лечения изменяются путем уменьшения дозы ЛС или интервала его введения. При анурии $T_{1/2}$ полимиксина В удлиняется до 2-3 дней и более, интервал между введениями увеличивается до 5-7 дней. При перитонеальном диализе полимиксин В диализируется, в связи с чем рекомендуется вводить дополнительно 1-2 мг/кг полимиксина В после каждого сеанса гемодиализа, проводимого 2 раза в неделю.

Нейротоксичность — головокружения, расстройства чувств-

вительности, парестезии, тошнота, рвота, мышечная слабость, спутанность сознания и т. д.; проявления нервномышечной обратимой блокады, особенно у больных с исходной ХПН, миастенией, на фоне применения миорелаксантов; глухота.

Тромбоцитопения, нарушения электролитного баланса (гипокальциемия, гипокалиемия).

Гиперчувствительность.

Местные реакции: при в/м введении болезненность и инфильтраты в месте введения, при в/в введении — флебиты.

Взаимодействие

Синергизм в отношении *P. aeruginosa* отмечается при совместном применении с карбенициллином. Опасно применять полимиксин совместно с другими нефротоксичными ЛС.

Фармацевтическая несовместимость отмечается при совместном применении с аминокислотами в виде растворов, с ампициллином, тетрациклином, хлорамфениколом.

7.10. Сульфаниламиды

Сульфаниламиды (СА) — производные сульфаниловой кислоты, представляют собой один из старейших классов АМП. За последние десятилетия СА утратили свое значение и имеют очень ограниченные показания к применению. Это связано, во-первых, с тем, что, обладая бактериостатическим действием, они значительно уступают по активности современным антибиотикам. Во-вторых, большинство клинически значимых бактерий приобрели устойчивость к ним. В-третьих, СА характеризуются высокой токсичностью, и довольно часто их использование бывает сопряжено с развитием тяжелых НР.

Механизм действия

Механизм действия основан на подавлении синтеза фолиевой кислоты. Парааминобензойная кислота (ПАБК) необходима большинству микроорганизмов для синтеза фолиевой кислоты, которая используется микробной клеткой для образования нуклеиновых кислот. Бактериостатический эффект СА основан на их структурном сходстве с парааминобензойной кислотой (ПАБК). Поэтому в средах, где имеется много ПАБК (гной, тканевой распад), активность СА значительно снижается. По этой же причине они слабо действуют в присутствии прокаина (новокаина), гидролизующегося с образованием ПАБК.

Антимикробная активность СА определяется их сродством к рецепторам микробных клеток (т. е. способностью конкурировать за рецепторы с ПАБК). При этом опасности поврежде-

Таблица 7.33. Классификация сульфаниламидов

По всасываемости из ЖКТ	По длительности действия	МНН (торговое название)
Абсорбируемые	Короткого действия ($T_{1/2} < 10$ ч)	Сульфаниламид (стрептоцид) Сульфадимидин (сульфадимезин) Сульфакарбамид (уросульфан)
	Средней продолжительности действия ($T_{1/2} - 10-24$ ч)	Сульфадиазин (сульфазин) Сульфаметоксазол
	Длительного действия ($T_{1/2} - 24-48$ ч)	Сульфамонометоксин Сульфадиметоксин Сульфаметоксипиридазин
	Сверхдлительного действия ($T_{1/2} > 48$ ч)	Сульфален Сульфадоксин
Не абсорбируемые в ЖКТ Для местного применения Соединения с 5-аминосалициловой кислотой		Фталилсульфатиазол (фталазол) Сульфатуанидин (сульгин) Сульфадиазин серебра (дермазин) Сульфасалазин*

*Не обладает антимикробным действием, используется в качестве базисного (медленно действующего) противоревматического средства, поэтому в данной главе не рассматривается.

ния клеток макроорганизма нет, поскольку в них не происходит синтеза фолиевой кислоты (человек получает ее только с пищей).

Антимикробная активность

СА практически не отличаются друг от друга по спектру активности. Первоначально были чувствительны многие грамположительные и грамотрицательные бактерии: стрептококки, стафилококк, пневмококк, менингококк, гонококк, кишечная палочка, сальмонеллы, холерный вибрион, сибиреязвенная палочка, гемофильные палочка; крупные вирусы — возбудители трахомы, пситтакоза, орнитоза, пахового лимфогранулематоза; простейшие — плазмодии малярии, токсоплазмы, патогенные грибы, актиномицеты, кокцидии, гистоплазмы. В настоящее время все они практически полностью резистентны. СА сохраняют активность в отношении нокардий, токсоплазм, пневмоцист, малярийных плазмодиев. Природной устойчивостью об-

ладают энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов. Основные различия между отдельными препаратами заключаются в особенностях фармакокинетики, наиболее существенными из которых являются величины $T_{1/2}$ (табл. 7.33).

Фармакокинетика

Всасывание. СА (кроме неабсорбируемых) хорошо всасываются в тонком кишечнике, особенно при приеме натощак в измельченном виде, причем скорость и полнота всасывания прямо зависят от липофильности СА; хорошо всасываются при местном применении.

Основной путь введения СА пероральный, применяются препараты наружно в виде мазей, глазных капель. При приеме внутрь всасываются в тонком кишечнике; СА сульфагуанидин (сульгин), фталилсульфатиазол (фталазол) оказывают при приеме внутрь местное антимикробное действие за счет плохого всасывания. Для уменьшения интенсивности ацетилирования СА в ЖКТ их запивают щелочными растворами.

Связь СА с белками определяет длительность их действия. СА, интенсивно связывающиеся с белками плазмы, могут конкурировать на этом уровне с другими препаратами.

Более существенным фактором, влияющим на время циркуляции препарата в крови, является его способность к реабсорбции в почках.

Распределение. Все СА хорошо проникают в ткани, причем СА короткого действия проникают быстрее, чем СА пролонгированного действия. Терапевтические концентрации СА обеспечивают бактериостатические концентрации в тканях легких, печени, почек. В плевральной, асцитической и синовиальных жидкостях концентрация СА составляет 50–80 % от плазменной. Все СА (кроме сульфадиметоксина) хорошо проникают через ГЭБ, создавая в СМЖ терапевтические концентрации. Концентрация СА длительного действия в желчи продолжительное время выше, чем в плазме.

Метаболизм СА происходит в печени, в меньшей степени в желудке, кишечнике, почках. Основной путь биотрансформации — ацетилирование. Активность ацетилирования СА зависит не только от свойств препарата, но и от генетических особенностей ферментных систем микроорганизма («быстрые» и «медленные» ацетиляторы). Второй путь биотрансформации СА, реализующийся только в печени, — глюкуронизация. Глюкуроновые метаболиты хорошо растворимы в воде, в почках не реабсорбируются. Их антимикробная активность существенно ниже, чем у неметаболизируемых СА. Для сульфадиметоксина глюкуронизация — основной путь биотрансформации, в связи с чем при использовании этого препарата отсутствует опасность развития осложнений,

связанных с кристаллурией. У новорожденных этот препарат не может применяться, так как функциональная незрелость глюкуронилтрансферазы приводит к длительной циркуляции и высокой концентрации в крови неметаболизированного препарата, создавая опасность интоксикации.

Выведение. Кроме выведения с желчью, СА выводятся из организма с мочой неизменными либо в виде указанных выше парных эфиров. Для лечения инфекции мочевых путей целесообразно назначать СА, выделяющиеся с мочой в активной форме и минимально реабсорбирующиеся. Таким требованиям отвечают СА короткого действия (этазол, уросульфам). При ощелачивании мочи увеличивается ионизация СА, являющихся слабыми кислотами. В ионизированной форме эти препараты значительно лучше растворяются в воде, в меньшей степени подвергаются реабсорбции, т. е. ощелачивание мочи уменьшает вероятность кристаллурии, способствует поддержанию в моче высоких концентраций СА.

Для обеспечения стойкой щелочной реакции мочи рекомендуется ощелачивающее питье (достаточно назначения соды по 5-10 г/сут), для улучшения растворимости метаболитов СА лечение ими следует проводить на фоне повышенной водной нагрузки.

Нецелесообразно во время лечения употреблять кислые продукты питания (лимон, клюквенный сок). Особенно существенны эти рекомендации при использовании СА, образующих большое количество плохо растворимых ацетилированных метаболитов (стрептоцид, сульфадимезин, сульфацил-пиримидин, сульфамониметоксин).

При клиренсе креатинина ниже 20 мл/мин использование СА противопоказано.

НР

НР развиваются довольно часто. Со стороны ЖКТ — боли, тошнота, рвота, диарея.

Отмечаются аллергические реакции в виде сыпи, крапивницы и др.

Особыми проявлениями аллергии на СА (примерно в 10-20 раз чаще, чем при применении β -лактамов) являются синдром Стивенса—Джонсона (дерматоз с полиморфными эритематозными и буллезными высыпаниями, часто с геморрагическим содержимым, сопровождается интоксикацией) и синдром Лайелла (эпидермальный токсический дерматоз со злокачественным течением, характеризующийся некролизом поверхностных слоев кожи и слизистых оболочек с образованием крупных вялых пузырей, сопровождается общей интоксикацией, дает высокую летальность, особенно у детей). Более опасны в этом плане СА длительного и сверхдлительного действия.

Вероятность токсических и аллергических осложнений СА значительно увеличивается при снижении фильтрационной функции почек.

Одно из опасных осложнений терапии СА — кристаллизация ацетилированных метаболитов в почках и мочевыводящих путях: при кислой реакции мочи СА выпадают в виде кристаллов (кристаллурия) и могут вызвать закупорку канальцев или верхних отделов мочеточников. Риск кристаллурии увеличивается при длительном применении СА. Меры профилактики: запивать СА щелочной минеральной водой или раствором соды.

Описаны проявления гематотоксичности в виде апластической анемии, агранулоцитоза, тромбоцитопении, лейкопении. При дефиците глюкозо-6-фосфат-дигидрогеназы в эритроцитах может развиваться гемолитическая анемия. Иногда отмечаются гепатотоксические и нейротоксические реакции.

Особенно часто (в 45-65 % случаев) сыпь и лейкопения отмечаются у пациентов со СПИДом.

У новорожденных и грудных детей СА могут вызывать метгемоглобинемию за счет окисления фетального гемоглобина. Опасно использование СА при гипербилирубинемии, поскольку они, вытесняя билирубин из связи с белками, могут способствовать реализации его токсического действия.

Лекарственные взаимодействия

СА повышают концентрацию в крови непрямых антикоагулянтов, пероральных антидиабетических препаратов (производных сульфонилмочевины) и метотрексата за счет вытеснения их из связи с белками плазмы. В то же время СА сами могут быть вытеснены из связи с белками индометацином, салицилатами.

Показания к применению

Токсоплазмоз (чаще сульфадиазин в сочетании с пириметамином), хлорохинрезистентная тропическая малярия (в сочетании с пириметамином), нокардиоз.

Противопоказания

Почечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени. Нельзя назначать новорожденным, так как СА вытесняют билирубин из связи с белками плазмы и вызывают ядерную желтуху (исключение — врожденный токсоплазмоз).

7.10.1. Характеристика отдельных СА

Среди абсорбируемых СА наибольшее клиническое значение сохраняют препараты средней длительности действия. Сульфадиазин меньше других СА связывается с белками плазмы (на 10-20 %), создает более высокие концентрации в крови, лучше проникает через ГЭБ. Предпочтителен при токсоплазмозе. Близкими свойствами обладает сульфаметоксазол; его основное отличие — большее связывание с белками плазмы (65-70 %). Как самостоятельный препарат не используется, в сочетании с триметопримом входит в состав комбинированного препарата «ко-тримоксазол».

Сульфадоксин, обладающий сверхдлительным действием, входит в состав комбинированного препарата «фансидар» (в сочетании с пириметамином), который используется для лечения хлорохинрезистентной малярии.

Другие абсорбируемые СА, а также препараты, не всасывающиеся в ЖКТ, практически вышли из употребления ввиду низкой эффективности и токсичности.

Сульфадиазин серебра, применяемый местно, имеет оригинальный механизм действия. СА выполняет в данном случае роль матрицы, из которой медленно высвобождаются ионы серебра, оказывающие антимикробный эффект. Проникает в экссудаты и некротизированные ткани. Активен в отношении стафилококков, синегнойной палочки, кишечной палочки, протеев, клебсиелл, грибов рода *Candida*. Применяется при ожогах, трофических язвах, пролежнях. Иногда вызывает жжение и зуд кожи, дисколорацию (окрашивание в серо-коричневый цвет). При длительном применении на обширных поверхностях может оказывать резорбтивное действие — транзиторную лейкопению.

7.10.2. Комбинированные препараты СА с триметопримом

На фоне сокращения клинического использования СА широкое распространение получили комбинированные препараты, содержащие СА в сочетании с триметопримом (ТМП). Являясь структурным аналогом птеридиновой части фолиевой кислоты, триметоприм нарушает следующий этап синтеза нуклеиновых кислот — восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую — активную форму фолиевой кислоты, ответственную за белковый обмен и деление микробной клетки. Ингибируя фермент дигидрофолатредуктазу, ТМП препятствует образованию тетрагидрофолиевой кислоты. Бактериальная дигидрофолатредуктаза в 50-100 тыс. раз более чувствительна к ТМП по сравнению с ферментом организма человека, что обеспечивает избирательность антимикробного эффекта.

Таким образом проявляется синергизм между обоими компонентами ко-тримоксазола и эта комбинация обладает бактерицидным действием.

В России зарегистрированы комбинированные препараты триметоприма с СА:

- сульфаметоксозол+триметоприм (ко-тримазол, бисептол);
- сульфаметрол + триметаприм (лидаприм);
- сульфонометоксин + триметоприм (сульфатон).

Соотношение сульфаниламида и триметоприма 5:1.

Наиболее известным и хорошо изученным препаратом является ко-тримоксазол. Обладает бактерицидным эффектом и широким спектром активности. Основные проблемы при его использовании состоят в сохранении высокого риска развития тяжелых ИР, свойственных СА, и резистентности микрофлоры (пневмококков, шигелл, кишечной палочки и др.).

Спектр активности

Комбинированные препараты активны в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных кокков: стафилококков (включая некоторые умеренно метициллинорезистентные стафилококки), пневмококков, менингококков, моракселлы, энтеробактерий (*E. coli*, протей, шигеллы, сальмонеллы и др.), *H. influenzae* (включая некоторые ампициллиноустойчивые штаммы), пневмоцист, токсоплазм и ряда других микроорганизмов.

К СА устойчивы энтерококки, синегнойная палочка, коклюшная, дифтерийная палочка, микобактерии туберкулеза, бледные спирохеты, лептоспиры и анаэробы.

Фармакокинетика

Ко-тримоксазол имеет парентеральные формы для в/в и в/м введения; хорошо всасывается при приеме внутрь. Биодоступность — 90-100 %. Максимальная концентрация в плазме крови развивается через 2-4 ч.

Компоненты препарата хорошо всасываются в ЖКТ, особенно при приеме натощак. Связь компонентов (триметоприм и сульфаметоксозол) с белками плазмы крови — 45 и 66 % соответственно. Распределяются во многие ткани и среды, создают высокие концентрации в бронхиальном секрете, желчи, внутреннем ухе, моче, предстательной железе. Проходят через ГЭБ, особенно при воспалении мозговых оболочек. Частично метаболизируются (в большей степени сульфаметоксозол), экскретируются преимущественно почками. $T_{1/2}$ сульфаметоксозола — 10-12 ч, триметоприма — 8-10 ч.

НР

См. сульфаниламиды. Кроме того, могут отмечаться гиперкалиемия, особенно при парентеральном применении высоких доз, и асептический менингит (чаще у пациентов с коллагенозами).

При использовании ко-тримоксазола может развиваться картина недостаточности фолиевой кислоты (нарушение кроветворения, гипотрофия, поражения ЖКТ). Для лечения этих осложнений может применяться фолиевая кислота.

Показания к применению

В настоящее время ко-тримоксазол используется гораздо реже, чем в предыдущие годы. Он применяется при инфекциях мочевыводящих путей (при чувствительности уропатогенов), шигеллезе и сальмонеллезе (в регионах с низким уровнем резистентности возбудителей); стафилококковой инфекции, включая вызванные MRSA (препарат резерва); нозокомиальных инфекциях, вызванных неферментирующими бактериями (*S. maltophilia*, *B. cepacia*); пневмоцистной пневмонии при СПИДе и при других иммунодефицитах (лечение и профилактика); нокардиозе, токсоплазмозе, бруцеллезе.

Противопоказания

Аллергия на сульфаниламидные препараты, фуросемид, тиазидные диуретики, ингибиторы карбоангидразы, препараты сульфонилмочевины (крайне редко, однако применять не рекомендуется).

Не применяются при беременности (особенно в I и III триместрах), у детей до 2 мес. Конкуренция сульфаметоксазола с билирубином за связывание с белками плазмы и высокие концентрации свободного сульфаметоксазола повышают риск развития ядерной желтухи у новорожденных. Проникая в грудное молоко, сульфаметоксазол может вызвать ядерную желтуху у детей, находящихся на грудном вскармливании, а также гемолитическую анемию у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Триметоприм нарушает метаболизм фолиевой кислоты. Допустимо применение ко-тримоксазола у детей с 4-6-недельного возраста, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей.

СА противопоказаны при тяжелой почечной недостаточности (ко-тримоксазол не следует применять при клиренсе креатинина <20 мл/мин), при тяжелых нарушениях функции печени.

Не применяются при мегалобластической анемии, связанной с дефицитом фолиевой кислоты.

Таблица 7.34. Лекарственные взаимодействия ко-тримоксазола

Усиление токсического действия	Снижение эффекта
Непрямые антикоагулянты, НПВС (салицилаты, индометацин), противосудорожные средства (фенитоин), пероральные противодиабетические средства, антитаболиты (метотрексат) вследствие вытеснения их из связи с белками и/или ослабления их метаболизма; 6-меркаптопурин, метотрексат, азатиоприн вследствие усиления гематотоксического действия	Пероральные контрацептивы (ослабление контрацептивного действия), циклоспорин (усиление метаболизма); пенициллины (ослабление бактерицидного эффекта)

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия представлены в табл. 7.34.

При хронических воспалительных заболеваниях кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др.) эффективна комбинация СА длительного действия с производными аминосалициловой кислоты — салазопиридазин, салазодиметоксин. Эти препараты, практически не всасываясь, расщепляются в просвете толстого кишечника до СА (сульфапиридазин, сульфадиметоксин), обеспечивающих антимикробное действие, и остатка аминосалициловой кислоты, оказывающей противовоспалительный эффект.

Снижают эффективность СА препараты, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК, — бензокаин, прокаин, прокаинамид. Антагонистом ко-тримоксазола является фолиевая кислота. Нецелесообразно также на фоне лечения СА употреблять пищевые продукты, содержащие в больших количествах ПАБК (цветная капуста, шпинат, морковь, помидоры, бобовые).

7.11. Нитрофураны

Нитрофураны оказывают преимущественно бактериостатический эффект, устойчивость к ним развивается медленно.

Спектр активности

Спектр антимикробного действия довольно широк: нитрофураны подавляют грамположительные (стрептококки, пенициллиназопродуцирующие стафилококки), грамотрицательные микроорганизмы (кишечные палочки, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактеры) и многие простейшие (однако на лямблии и трихомонады действует только фуразоли-

дон). По спектру действия, фармакокинетическим характеристикам представители этой группы препаратов существенно отличаются друг от друга.

По клинической эффективности нитрофураны уступают большинству применяемых в настоящее время антимикробных ЛС, что в значительной степени связано с особенностями их фармакокинетики. Они не обеспечивают длительных терапевтических концентраций в органах и тканях.

В настоящее время в клинической практике используют фурацилин нитрофурал (фурацилин), фуразолидон, нитрофурантоин (фурадонин), фуразидин (фурагин), фуралтодон (фуразолин).

В зависимости от концентрации они оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие.

Механизм действия

Нитрофураны как акцепторы кислорода нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез ДНК (в меньшей степени РНК) в микробной клетке. В процессе внутриклеточной трансформации (восстановление нитрогруппы под влиянием бактериальных флавопротеинов) образуются метаболиты нитрофуранов, которые оказывают цитотоксическое действие. Цитотоксическое действие нитрофуранов и нарушение ими клеточного дыхания обуславливают активность некоторых ЛС в высоких концентрациях (фуразолидон, нифурател) в отношении не только бактерий, но и простейших — лямблии, трихомонады, дизентерийная амеба.

Нитрофураны подавляют продукцию токсинов и снижают опасность интоксикации. Под влиянием нитрофуранов микробы теряют устойчивость к фагоцитозу и фагоцитарная активность макрофагов и гранулоцитов повышается. Резистентность к нитрофуранам развивается медленно. Существенным достоинством нитрофуранов является их сохраняющаяся активность в присутствии гноя и других продуктов тканевого распада.

По спектру действия и фармакокинетическим характеристикам представители этой группы препаратов существенно отличаются друг от друга. Учитывая фармакокинетические свойства, нитрофураны внутрь применяются исключительно при инфекциях мочевых путей и кишечных инфекциях.

7.11.1. Нитрофурал

Нитрофурал — фурацилин — в России известен под этим торговым названием. Используется местно в виде 0.02 % (1:5000) раствора для полоскания зева, промывания раневых поверхностей, при лечении гнойных ран. В настоящее время его применение значительно ограничено, так как к нему рези-

стентны многие нозокомиальные возбудители (клебсиеллы, серации, синегнойная палочка и др.), необоснованно также его применение при стрептококковом тонзиллофарингите, так как возбудитель инфекции β -гемолитический стрептококк группы А устойчив к препарату.

Нитрофураол может вызывать местные аллергические реакции. Обладает системной токсичностью и в случае приема внутрь может вести к развитию тяжелых периферических нейропатий и острого гемолиза.

7.11.2. Фуразолидон

Фуразолидон подавляет развитие трихомонад и лямблий, многих грамотрицательных микроорганизмов: кишечной палочки, сальмонелл, шигелл и др. Назначают внутрь (после еды). Препарат всасывается хуже, чем нитрофурантоин и фурагин; терапевтическая концентрация его сохраняется в крови на протяжении 4-6 ч. Высокие концентрации препарата отмечаются в просвете кишечника, терапевтические — в желчи, что позволяет использовать его при кишечных инфекциях: активен в отношении возбудителей дизентерии, брюшного тифа и паратифов. Основной путь элиминации — почечная экскреция. При выраженных нарушениях клубочковой фильтрации кумулирует в крови. Ранее достаточно широко применялся при кишечных инфекциях, но в современные схемы не входит. Основное показание к применению — лямблиоз.

7.11.3. Фуралтодон

Фуралтодон (фуразолин) по спектру противомикробной активности мало отличается от фуразолидона, лучше всасывается из ЖКТ, менее активен в отношении простейших. Средняя терапевтическая концентрация после приема разовой дозы сохраняется в течение 4-6 ч. При кислой реакции мочи усиливается реабсорбция препарата, что может привести к его кумуляции. При низких значениях рН мочи и олигурии препарат отменяют.

7.11.4. Нитрофурантоин

Нитрофурантоин (фурадонин) хорошо всасывается из ЖКТ, биодоступность около 100 %. Создает низкие концентрации в крови, поскольку быстро метаболизируется в печени и тканях. Терапевтические концентрации отмечаются только в моче; при кислой реакции мочи эффект усиливается, при щелочной — ослабляется. Нитрофурантоин значительно токсичнее других перорально принимаемых нитрофуранов. При почечной недостаточности экскреция нитрофурантоина ослаб-

ляется пропорционально снижению клубочковой фильтрации, и терапевтические концентрации в моче не достигаются. Вероятность токсических эффектов увеличивается при нарушении выделительной функции почек (при снижении клиренса креатинина ниже 40 мл/мин препарат не назначают).

Показания: инфекции мочевыводящих путей — острый цистит и длительная супрессивная терапия при хронических инфекциях. Нельзя назначать при остром пиелонефрите, так как препарат не создает высоких концентраций в ткани почек.

7.11.5. Фуразидин

Фуразидин (фурагин). Основная особенность фармакокинетики — относительно медленное выведение, поэтому может назначаться 2 раза в сутки, в моче отмечаются более низкие концентрации препарата, чем на фоне нитрофурантоина.

Растворимый фуразидин применяется внутривенно капельно, введение суточной дозы фуразидина (0.1 % водный раствор) обеспечивает СТК в крови и тканях в течение 48 ч. Водный 1 % раствор в объеме 100-300 мл используют для санации бронхов при проведении лечебной и лечебно-диагностической бронхоскопии, местно при лечении ожоговых ран.

7.11.6. Нифуроксазид

Нифуроксазид (диастат, эрисфурил) — противомикробное средство широкого спектра действия: грамположительные возбудители стафилококки, стрептококки и грамотрицательные микроорганизмы — сальмонеллы, энтеробактер, кишечная палочка, протей. Не нарушает равновесия кишечной флоры. Имеет низкую абсорбцию, поэтому применяется при диарее инфекционного генеза. Противопоказано применение при гиперчувствительности к препарату и нитрофуранам, у новорожденных.

НР

Диапазон между терапевтическими и токсическими дозами нитрофуранов достаточно велик (10-20 раз). Среди препаратов, назначаемых внутрь, наиболее токсичен фурадонин; побочные реакции при использовании фуразолидона, фурагина, фуразолина встречаются реже и примерно с одинаковой частотой. Значительно возрастает вероятность токсических осложнений у новорожденных и при почечной недостаточности.

Наиболее часто, особенно при приеме нитрофурантоина, развиваются диспептические расстройства (тошнота, рвота, боль в животе). Для профилактики диспептических расстройств нитрофураны назначают после еды, запивают ще-

лочными растворами. Значительно реже развиваются неврологические (моно- и полиневриты) и гематологические (гемолитическая и мегалобластная анемии) осложнения, поражение кожи (лейкодерма) и бронхолегочные поражения (отек легких, бронхоспазм, пневмонит у женщин старше 60 лет, сопровождающийся лихорадкой и эозинофилией). У новорожденных и грудных детей возможно увеличение образования метгемоглобина. Аллергические реакции при использовании нитрофуранов возникают редко и в основном ограничиваются поражением кожи.

Лекарственное взаимодействие

Опасно сочетание нитрофуранов с кислыми препаратами (витамин С, кальция хлорид, аммония хлорид).

Один из метаболитов фуразолидона может ингибировать моноаминоксидазу и вызывать в связи с этим артериальную гипертензию и расстройство психики: сочетание фуразолидона с симпатомиметиками и с другими ЛС, ингибирующими этот фермент (трициклическими антидепрессантами), противопоказано в связи с опасностью развития артериальной гипертензии.

Весьма специфическим свойством нитрофуранов, имеющим практическое значение, является их способность снижать толерантность к алкоголю (антабусоподобный эффект). Эффект сохраняется в течение 5-7 дней после отмены нитрофуранов.

7.12. Оксихинолины

5-нитро-8-хинолинол (нитроксолин). Бактерицидное действие препарата реализуется путем комплексирования с ионами металлов, необходимых для активации ферментных систем микроорганизмов. Селективно ингибируют синтез бактериальной ДНК. Спектр действия включает грамположительные бактерии — стафилококки, стрептококки и др. и грамотрицательные бактерии, амёбы, грибы рода *Candida*.

Нитроксолин хорошо всасывается в кишечнике. Подобно фурадонину очень быстро выводится почками, что обуславливает низкую плазменную концентрацию (при сохраненной функции почек). Показанием к назначению нитроксолина являются инфекции мочевыводящих путей, вызванные микробами, чувствительными к нитроксолину. Так же, как и другие оксихинолины, нитроксолин можно сочетать с противогрибковыми антибиотиками и сульфаниламидами. Не используют у новорожденных и у больных со сниженной функцией почек.

7.13. Нитроимидазолы

Группа нитроимидазолов представлена синтетическими препаратами (метронидазол, тинидазол, орнидазол) с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и простейших.

Фармакодинамика

Нитроимидазолы избирательно воздействуют на микроорганизмы, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы препаратов нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют тканевое дыхание.

К нитроимидазолам чувствительны простейшие (*T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lamblia*, *L. intestinalis*, *B. coli*, *Leishmania spp.*), а также *H. pylori*.

Фармакокинетика

Хорошо всасываются при приеме внутрь. Биодоступность метронидазола более 80 %, орнидазола — 90 %, тинидазола — 100 % и не зависит от приема пищи.

После ректального введения метронидазола в свечах его биодоступность по сравнению с приемом внутрь на 10 % ниже.

Метронидазол — при в/в введении 500 мг в течение 20 мин C_{\max} в сыворотке крови через 1 ч составляет 35.2 мкг/мл, через 4 ч — 33.9 мкг/мл, через 8 ч — 25.7 мкг/мл; C_{\min} при последующем ведении — 18 мкг/мл. Время достижения C_{\max} — 30-60 мин. Максимальная концентрация определяется через 1 ч после прекращения введения и поддерживается на терапевтическом уровне в крови 6-8 ч. Объем распределения у взрослых 0.54-0.81 л/кг. Связь с белком плазмы 10-20 %.

Тинидазол — C_{\max} после приема 2 г через 2 ч составляет 40-50 мкг/мл, через 24 ч — 11-19 мкг/мл, через 72 ч — 1 мкг/мл, объем распределения 50 л, связь с белком 12 %.

Орнидозол — время достижения C_{\max} — 1-2 ч, связь с белками плазмы не менее 15 %.

Метаболизм. Нитроимидазолы метаболизируются в печени с образованием активных и неактивных метаболитов (метронидазол метаболизируется на 30-60 % с образованием активного метаболита (2-оксиметронидазола), оказывающего противопротозойное и антимикробное действие.

Распределение. Хорошо распределяются и проникает в ткани, абсцессы, плаценту, через ГЭБ, создавая высокие концентрации в ликворе и в ткани мозга (метронидазол); проникают в грудное молоко, выделяются со слюной и желудочным соком.

Выведение. Метронидазол — $T_{1/2}$ — 8 ч (от 8 до 12), при алкогольном поражении печени — 18 ч (от 10 до 29 ч). Выводятся из организма почками — 60-80 % от принятой дозы, примерно 20 % в неизменном виде; экскреция с желчью 50 %, где его концентрация может превышать концентрацию в крови, в кишечнике вновь всасывается; при дефекации выводится до 6-15 %. При повторных введениях возможна кумуляция. При выраженной почечной недостаточности (КК < 10 мл/мин) суточная доза должна быть уменьшена вдвое. Метронидазол и основные метаболиты быстро удаляются из крови при гемодиализе ($T_{1/2}$ сокращается до 2.6 ч).

Тинидазол — $T_{1/2}$ 12-14 ч. Выделяется с грудным молоком 72 ч после приема. Экскреция с желчью 50 %, с почками 25 %, в неизменном виде 12 %, в виде метаболитов за счет обратного всасывания в почечных канальцах, остальное количество с калом.

Орнидазол — $T_{1/2}$ — около 13 ч. Экскреция в виде метаболитов с мочой 60-70 %, калом 20-25 %, около 5 % выводится в неизменном виде.

НР

Нежелательные реакции нитроимидазолов представлены в табл. 7.35.

Показания к применению

Анаэробные или смешанные аэробно-анаэробные инфекции различной локализации:

- кожи, мягких тканей, костей, суставов;
- верхних и нижних дыхательных путей (синусит, аспирационная пневмония, эмпиема, абсцесс легкого);
- центральной нервной системы (менингит, абсцесс мозга);
- интраабдоминальные, включая инфекции органов малого таза;
- псевдомембранозный колит;
- предоперационная профилактика при интраабдоминальных и гинекологических вмешательствах;
- протозойные инфекции: трихомониаз, лямблиоз, балантитиаз, амебная дизентерия и внекишечный амебиаз (амебный гепатит, абсцесс печени, абсцесс мозга);
- эрадикация *H. pylori* при язвенной болезни.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к нитроимидазолам;
- органические заболевания ЦНС с выраженными клиническими проявлениями;

Таблица 7.35. **НР нитроимидазолов**

Локализация и характер НР	Симптомы
Желудочно-кишечный тракт	Сухость, неприятный вкус во рту, вкусовые нарушения, боли в животе, тошнота, рвота, диарея. Сухость во рту способствует развитию кариеса, заболеваний околозубных тканей и кандидоза полости рта
Нервная система	Головная боль, головокружение, нарушение координации движений, атаксия, нарушения сознания, судороги, в редких случаях — эпилептические припадки. У пациентов с органическими заболеваниями ЦНС возрастает риск развития судорог и эпилептических припадков
Аллергические реакции	Сыпь, зуд, перекрестные ко всем нитроимидазолам
Гематологические реакции	Лейкопения, нейтропения. При исходных нарушениях кроветворения возрастает риск развития лейкопении и нейтропении
Нарушения метаболизма	При патологии печени, пожилom возрасте. Может потребоваться коррекция дозы
Мутагенный и канцерогенный эффект (в эксперименте)	Противопоказаны в I триместре беременности, во II и III их применение допустимо по жизненным показаниям при отсутствии более безопасной альтернативы
Местные реакции	Флебиты и тромбозы после внутривенного введения Метронидазол и тинидазол могут окрашивать мочу в темные цвета

— I триместр беременности.

Во время терапии нитроимидазолами грудное вскармливание следует отменить, так как концентрации метронидазола и

Таблица 7.36. **Лекарственные взаимодействия нитроимидазолов**

Препарат	Усиление эффекта и/или токсического действия	Снижение эффекта
Нитроимидазолы	Нарушается метаболизм алкоголя и возникает дисульфирамоподобная реакция	Эффект нитроимидазолов в связи с индукцией ферментов
Нитроимидазолы Фенобарбитал, рифампицин и другие индукторы Циметидин и другие ингибиторы	Усиление эффекта прямых антикоагулянтов Эффект нитроимидазолов в связи с ингибированием ферментов	

его метаболитов в плазме крови ребенка составляют 10-20 % от концентраций в крови матери.

Лекарственные взаимодействия нитроимидазолов приведены в табл. 7.36.

7.14. Фузидины

Группа фузидинов представлена фузидиевой кислотой (фузидин). В некоторых лекарственных формах используются ее соли — натриевая и диэтаноламиновая. Так же, как гликопептиды, является антибиотиком резерва при инфекциях, вызванных штаммами стафилококка, резистентными к пеницилину и другим антибиотикам, что определяет возрастающее значение ЛС в последние годы.

Механизм действия

Фузидиевая кислота оказывает бактериостатическое действие в отношении чувствительных к ней микроорганизмов, бактериолитическое действие оказывает только в отношении высокочувствительных микроорганизмов. В отношении других микроорганизмов бактериолитические концентрации должны превышать МПК в 8-32 раза. Отмечается широкий диапазон чувствительности к фузидиевой кислоте различных штаммов микроорганизмов одного вида.

Высокоактивна в отношении *Staphylococcus spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, менее активна в отношении *Streptococcus spp.* (МПК₉₀ 0.25-8 мг/л), в том числе *Streptococcus pneumoniae*. Эффективна в отношении *S. aureus* и *S. epidermidis*, включая оксациллин/метициллинрезистентные штаммы (МПК₉₀ 0.06-4 мг/л); высокоактивна в отношении *Corynebacteria spp.* (МПК₉₀ 0.02-2 мг/л) и грамположительных анаэробных бактерий — клостридий, включая *C. difficile*, пептококков, пептострептококков (МПК 0.25-4 мг/л).

Высокоактивна в отношении грамотрицательных бактерий *Neisseria spp.*, *Moraxella spp.*, *B. pertussis* (МПК 0.12-0.25 мг/л), некоторых штаммов легионелл и *N. asteroides* (МПК 0.78-6.25 мг/л).

In vitro в высоких концентрациях может подавлять репликацию некоторых вирусов.

Слабо активна в отношении энтерококков (МПК₉₀ 16-64 мг/л). Не активна в отношении простейших и грибов.

Резистентность к фузидиевой кислоте развивается редко. Среди стафилококков (чувствительных и устойчивых к метициллину) устойчивые штаммы регистрируются в разных странах мира в 1-6 % случаев. В России выделяются, как правило, чувствительные штаммы.

Фармакокинетика

Препарат эффективен при оральном приеме, хорошо и быстро всасывается (особенно натошак). Биодоступность ЛС в виде натриевой соли в таблетках составляет 90 %.

Пища замедляет всасывание, не влияя на биодоступность ЛС. Максимальная концентрация в крови после приема 500 мг определяется через 2-4 ч и составляет в среднем у взрослых 26 мг/л (14.5-33 мг/л); после в/в введения концентрация фузидиевой кислоты составляет 23-52 мг/л, в среднем 35.8 мг/л. Через 8-12 ч концентрация в плазме находится на уровне 8-16 мг/л, что значительно превышает величины МПК для чувствительных штаммов микроорганизмов. При повторных приемах может кумулировать.

При местном применении — в виде мази или крема — фузидиевая кислота всасывается через неповрежденную кожу в пределах 0.18-2.3 % от дозы. Всасывание увеличивается при травматическом или воспалительном повреждении кожи.

При применении в виде глазных капель проникает через роговицу, обеспечивая в передней камере глаза терапевтический уровень концентрации.

Связь с белком. Фузидиевая кислота в высокой степени связывается с белками плазмы — более 90 %.

Метаболизм. При биотрансформации в печени образуются семь метаболитов, из которых четыре обладают антимикробной активностью (несколько меньшей, чем фузидиевая кислота).

Распределение. Хорошо проникает в ряд тканей и жидкостей организма (при системном применении до 30-70 % от сывороточной концентрации). Уровень антибиотика в легких, почках, костях, плевральном экссудате, хрящах, соединительной ткани составляет 30-50 % от уровня в крови. Благодаря высокой липофильности обнаруживается в высоких концентрациях в очагах воспаления (40-60 % от уровня в крови), в секвестрах. Проникает через плацентарный барьер, в незначительных количествах обнаруживается в молоке матери; плохо проходит через неповрежденные мозговые оболочки, при менингитах может определяться в терапевтических концентрациях в спинномозговой жидкости и ткани абсцесса мозга; в мокроте фузидиевая кислота определяется в концентрации только 6-8 %.

Выведение. $T_{1/2}$ составляет 9-14 ч; при повторных введениях каждые 8 ч возможны кумуляция ЛС и повышение концентрации в крови до 100 мг/л.

Фузидин выделяется из организма в неизменном виде и в виде метаболитов с желчью, где обнаруживается в высоких концентрациях. С мочой выводится менее 0.5 % принимаемого препарата, и при применении терапевтических доз концен-

трация ЛС в моче не превышает 1 мг/л (0.3-0.8 мг/л). С фекалиями в неизмененном виде выводится около 2 % от принятой внутрь дозы антибиотика.

При нарушении функции печени при холестазах выведение фузидиевой кислоты замедляется. Нарушение выделительной функции почек не влияют на выведение ЛС.

Скорость выведения фузидиевой кислоты может повышаться при снижении уровня альбуминов в крови: снижается процент связанного с белком лекарственного вещества, повышается свободная фракция ЛС.

НР

Фузидин — малотоксичный препарат. У 20 % больных могут иметь место побочные реакции со стороны ЖКТ (тошнота, тяжесть в эпигастральной области, боль в животе, диарея, рвота), редко требующие отмены препарата.

При применении фузидиевой кислоты возможно транзиторное повышение печеночных трансаминаз, билирубина в крови, холестаза. При внутривенном введении больших доз отмечены случаи транзиторной желтухи.

Иногда наблюдаются аллергические реакции (кожная сыпь, эозинофилия). Перекрестной повышенной чувствительности с другими ЛС не отмечено. Редко встречаются транзиторные гранулоцитопения и тромбоцитопения.

При в/в введении возможно развитие спазма сосудов, тромбофлебита и гемолиза. Поэтому при внутривенном введении необходимо строго соблюдать правила введения препарата — перед введением разводить препарат в буферном растворе, прилагаемом к препарату, имеющем рН 7.5; инфузию проводить медленно, в крупную вену с хорошим кровотоком.

Противопоказано внутримышечное и подкожное введение препарата, так как возможно развитие некрозов мягких тканей.

Показания к применению

Фузидин применяется при лечении гнойно-воспалительных инфекций любой локализации, вызванные грамположительной кокковой флорой (прежде всего, полирезистентными штаммами стафилококков. Эффективность лечения при системном применении ЛС составляет при лечении стафилококковых инфекций 90 %, стрептококковых — 75-85 %. При необходимости проведения длительной терапии рекомендуется фузидиевую кислоту комбинировать с другими ЛС, активными в отношении возбудителя инфекции (чаще с β -лактамами), что снижает риск возникновения вторичной резистентности микроорганизмов.

При применении фузидиевой кислоты может проводиться ступенчатая терапия, так как выпускаются ЛС для парентерального применения и для приема внутрь.

7.15. Фениколы

К классу фениколов относятся соединения, содержащие в молекуле структуру фенила. В клинической практике используются три препарата этого класса:

- **хлорамфеникол** — природный антибиотик;
- **синтомицин** — рацемическая смесь (1:1) хлорамфеникола и его правовращающего изомера;
- **тиамфеникол** — синтетический аналог хлорамфеникола.

Фармакодинамика

Фениколы нарушают синтез белка в микробной клетке на уровне рибосомы 70S, связываясь с белком субъединицы 50S. Оказывают бактериостатическое действие на большинство чувствительных микроорганизмов.

Спектр активности

Эффективны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе возбудителей брюшного тифа, дизентерии, менингококковой инфекции, действует на бруцеллы, риккетсии, хламидии, спирохеты, споро- и неспорообразующие анаэробы, грамотрицательные кокки: гонококки, моракселлы. На пневмококк, менингококк и гемофильную палочку действует бактерицидно, на другую чувствительную микрофлору — бактериостатически.

К хлорамфениколу природно резистентны микобактерии, клостридии, синегнойная палочка, энтерококки, простейшие, патогенные и простейшие грибы.

Резистентность. Устойчивость микроорганизмов к хлорамфениколу развивается медленно. Механизм развития резистентности связывают с изменением чувствительности фермента-мишени и инаktivацией хлорамфеникола ацетилтрансферазой (фермент, который продуцируют устойчивые микроорганизмы), нарушением транспортных систем клетки (феномен выброса). В России выделяется около 30 % штаммов стафилококков, 50-90 % штаммов шигелл и более 10 % штаммов сальмонелл, устойчивых к хлорамфениколу.

Фармакокинетика

Хлорамфеникол не разрушается в кислой среде желудка, биодоступность 90 %, C_{max} — 2-3 ч. Терапевтическая концен-

трация в крови сохраняется 6-8 ч после приема; при применении таблеток с продленным действием — 12 ч. Безопасными считаются концентрации 25-30 мг/л, которые достигаются при применении высоких доз при лечении менингитов. Превышение этих уровней концентрации недопустимо. Для быстрого создания СТК (4-10 мкг/мл) в крови используют внутримышечное и внутривенное капельное введение. Связь с белком — 50-60 %.

Объем распределения 0.6-1.0 л/кг. Основное преимущество хлорамфеникола — высокая проницаемость через гистогематические барьеры. Максимальная концентрация в ликворе при невоспаленных мозговых оболочках составляет 20-50 % от сывороточных. При менингитах концентрация достигает 40-90 %, определяется через 4-5 ч после однократного применения внутрь, в более низких концентрациях хлорамфеникол определяется в тканях головного мозга. В высоких концентрациях препарат содержится в очагах подострого и хронического воспаления, серозных полостях, в почках, в печени (в желчи обнаруживается до 30 % от введенной дозы); очень хорошо проникает внутрь клеток и в эффективных концентрациях определяется в полинуклеарах, альвеолярных макрофагах, в клетках ретикулоэндотелия. В асцитической жидкости концентрация хлорамфеникола может быть выше, чем в крови. СТК наблюдаются в стекловидном теле, роговице, радужной оболочке, внутриглазной жидкости, в крови плода при приеме его беременной женщиной. В грудном молоке его уровень в 2 раза меньше — до 50 %. Хлорамфеникол проникает внутрь клетки, что обеспечивает его эффективность при риккетсиозах и бруцеллезе.

М е т а б о л и з м. Биотрансформируется в печени под действием глюкуронилтрансфераз и редуктаз с образованием метаболитов — глюкуронида и ариламина; метаболиты хлорамфеникола антимикробным действием не обладают. При нарушении функции печени интенсивность его метаболизма замедляется, что способствует удлинению периода полувыведения. У плода и новорожденных биотрансформация хлорамфеникола недостаточна, что может привести к повышению концентрации ЛС в крови выше допустимой и к появлению токсического действия ЛС, в том числе к развитию «серого синдрома».

В ы в е д е н и е. $T_{1/2}$ у взрослых составляет 1.5-3.3 ч, при нарушении выделительной функции почек $T_{1/2}$ удлинняется до 5-11 ч. В связи с незрелостью функции печени и почек у недоношенных и новорожденных в первые дни после рождения достигает 24 ч и более, в возрасте от 10 дней до 4 нед — 10 ч, в более старшем возрасте — 0.3-6.6 ч.

Выводится хлорамфеникол путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции (10 % в активной форме, 90 % выводятся в виде водорастворимого неактивного хлорамфеникол глюкуронида). Несмотря на почечный путь экскреции, препара-

рат может применяться у больных с тяжелой почечной недостаточностью, поскольку в этом случае в основном удлиняется время циркуляции в крови его нетоксичного метаболита.

НР

Хлорамфеникол — высокотоксичный препарат. Токсические реакции обычно возникают уже при максимальной терапевтической концентрации препарата в крови (25-30 мг/л). Хлорамфеникол угнетает кроветворение, вызывая гипопластические анемии, лейкопении, тромбоцитопении, ретикулоцитопению. Предполагают, что дозозависимое обратимое угнетение функции костного мозга связано с подавлением на уровне митохондрий синтеза белка в клетках костного мозга; более чувствительны к действию хлорамфеникола незрелые или пролиферирующие клетки. Крайне редко (1 случай на 10-40 тыс. больных) применение препарата приводит к развитию необратимой, потенциально фатальной апластической анемии; осложнение может развиваться через 6-8 нед после отмены препарата, после однократного и даже местного применения.

У новорожденных и недоношенных детей может развиваться интоксикация неметаболизированным хлорамфениколом, так называемый «серый» коллапс. Клинические проявления «серого» коллапса — гипотермия, коллапс, серая окраска кожи, рвота, жидкий стул; летальность составляет 40 %.

Описаны случаи гепатотоксического и нейротоксического (периферические нейропатии, неврит зрительного нерва) действия хлорамфеникола. Может вызывать диспептические явления при назначении внутрь.

Показания

Применение хлорамфеникола ограничено из-за его способности вызывать тяжелые нежелательные реакции (в первую очередь — гематологические) и вторичной резистентности многих возбудителей. Учитывая высокую частоту и опасность нежелательных реакций, при всех приведенных ниже показаниях хлорамфеникол рассматривается как резервный антибиотик при следующих заболеваниях: бактериальный менингит, абсцесс мозга, интраабдоминальные и тазовые инфекции, генерализованные формы сальмонеллеза, брюшной тиф, риккетсиозы, газовая гангрена.

Противопоказания

Препарат противопоказан к применению для профилактики бактериальных инфекций, гиперчувствительности к хлорамфениколу и его производным, при беременности, в период

грудного вскармливания, у новорожденных и детей раннего детского возраста, при заболеваниях органов кроветворения, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, псориазе и экзематозных поражениях кожи, выраженных нарушениях функции печени и почек.

Взаимодействие

Комбинация хлорамфеникола с пенициллинами и цефалоспоридами целесообразна при лечении сальмонеллезной инфекции. Вместе с тем одновременного применения хлорамфеникола и пенициллина следует избегать, если требуется быстрое бактерицидное действие хлорамфеникола при лечении тяжелых инфекций (менингит, септическое состояние): хлорамфеникол, как бактериостатик, может снижать бактерицидные эффекты пенициллина (результаты достоверных клинических исследований по комбинированному применению хлорамфеникола и пенициллина не опубликованы). Хлорамфеникол также сочетается с макролидами и линкозамидами, но при этом может снижаться их активность: антагонизм с хлорамфениколом на уровне мишени — субъединицы 50S рибосомы. При его сочетании с фенобарбиталом, рифампицином, дифенином и другими индукторами микросомальных ферментов печени усиливается метаболизм хлорамфеникола и снижается его концентрация в сыворотке крови.

При необходимости применения витамина В₁₂, препаратов железа и фолиевой кислоты использование хлорамфеникола не целесообразно из-за снижения стимулирующего влияния этих ЛС на гемопоэз.

В комбинации с циклоспорином усиливается нейротоксическое действие циклоспоринона.

Синтомицин — применяется наружно для лечения различных форм гнойной бактериальной инфекции.

Тиамфеникол — в виде тиамфеникола глицинат ацетилцистеината входит в состав комбинированного бактериального и муколитического препарата флуимуцила.

7.16. Рифамицины

Рифампицин — полусинтетический бактерицидный антибиотик, обладающий широким спектром активности. Принципиальное значение имеет активность против *M. tuberculosis*. Действует на стафилококки (включая многие MRSA), пенициллинорезистентные пневмококки, менингококки, *H. influenzae* и др. Однако стафилококки, как и многие другие

бактерии, при монотерапии быстро становятся резистентными.

Рифампицин хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность при приеме натощак составляет 95 %, но снижается в присутствии пищи, $T_{1/2}$ — 1-4 ч.

Рифампицин часто вызывает НР: «малые» (диспептические явления, окрашивание мочи, слюны и слезной жидкости в оранжево-красный цвет) и «большие» (гепатотоксичность, гематотоксичность, гриппоподобный синдром с лихорадкой, артралгией, миалгией).

Рифампицин является индуктором цитохрома Р-450, поэтому он усиливает метаболизм многих препаратов: сердечных гликозидов, теofilлина, глюкокортикоидов, оральных контрацептивов и др.

Основное показание — туберкулез, но обязательно в сочетании с изониазидом и другими противотуберкулезными препаратами. Иногда применяют при MRSA-инфекциях, но также в комбинации с другими антибиотиками.

Список литературы

1. *Большая* Российская энциклопедия лекарственных средств. — Т. I и II. — М.: Ремедиум, 2001.
2. *Зубков М. Н.* Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи. — М.: Изд-во МГУП, 2002. — 265 с.
3. *Клиническая фармакология* / Под ред. В. Г. Кукеса. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2004. — 680 с.
4. *Клиническая фармакология* / Под ред. В. Г. Кукеса. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. — 518 с.
5. *Кукес В. Г., Фесенко В. П., Стародубцев А. К. и др.* Метаболизм лекарственных препаратов. — М.: ПАЛЛЕЯ-М, 2002. — 133 с.
6. *Навашин С. М., Навашин П. С.* Фторхинолоны — современное значение в антибактериальной терапии, перспективы развития // Антибиотики и химиотерапия. — 1996. — Т. 41, № 9. — С. 4—11.
7. *Навашин С. М., Фомина И. П.* Рациональная антибиотикотерапия. — М.: Медицина, 1982. — 382 с.
8. *Моисеев С. В.* Клиническая эффективность имипенема/циластана (тиенама) при серьезных бактериальных инфекциях. Обзор рандомизированных контролируемых исследований // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — Т. 9, № 5. — С. 72—80.
9. *Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии* / D. G. Grahame-Smith, J. K. Arosen. — М.: Медицина, 2000.
10. *Падейская Е. Н., Яковлев В. П.* Фторхинолоны. — М.: Биоинформ, 1995. — 208 с.
11. *Сидоренко С. В., Страчунский Л. С., Ахмедова Л. И. и др.* Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа «Micromax») // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — Т. 44, № 11. — С. 7—16.

12. Сидоренко С. В., Яковлев С. В. Бета-лактамы антибиотики // Русский медицинский журнал. — 1997. — Т. 5, № 21. — С. 1367—1382.
13. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Практическое руководство по антиинфекционной терапии. — М.: Объединенная редакция «Боргес», 2002. — 381 с.
14. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия. — М.: Объединенная редакция «Боргес», 2003. — 431 с.
15. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Пенициллины. Часть II. Ингибиторозащищенные и комбинированные пенициллины // РМЖ. Клиническая антимикробная химиотерапия. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 67—70.
16. Страчунский Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлов С. Н. Антибактериальная терапия: Практическое руководство. — М.: «Фармединфо», 2000. — 190 с.
17. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Пенициллины. Часть II. Ингибиторозащищенные и комбинированные пенициллины // Клиническая антимикробная терапия. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 67—70.
18. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике. — Смоленск: Русич, 1998. — 305 с.
19. Страчунский Л. С., Козлов С. Н., Устенюк О. У., Розенсон О. Л. Проблемы выбора карбапенемных антибиотиков в конце 90-х годов // Клиническая фармакология и терапия. — 1997. — Т. 6, № 4. — С. 59—63.
20. Суворова М. П., Яковлев С. В., Дворецкий Л. И. Ципрофлоксацин и комбинация цифотаксима и амикацина при тяжелой госпитальной пневмонии: результаты сравнительного открытого рандомизированного клинического фармакоэкономического исследования // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — Т. 2, № 5. — С. 136—139.
21. Чеботарев В. В., Левшин И. Б. Новые возможности лечения азитромицином (Сумамед) осложненных форм урогенитального хламидиоза // Клиническая фармакология и терапия. — 2001. — Т. 10, № 2. — С. 23—25.
22. Яковлев В. П., Яковлев С. В. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей. — М.: Литтера, 2003. — 1001 с.
23. Яковлев С. В. Разработка программ рациональной антибактериальной терапии внебольничных и госпитальных инфекций: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М., 1999. — 72 с.
24. Яковлев С. В. Когда нужны цефалоспорины четвертого поколения? // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — Т. 44, № 11. — С. 4—6.
25. Яковлев В. П., Яковлев С. В. Клиническая фармакология фторхинолонов // Клиническая фармакология и терапия. — 1994. — Т. 3, № 2. — С. 53—58.
26. Яковлев С. В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. — М.: Ньюдиамед, 1996. — 120 с.
27. Яковлев С. В. Сравнительная оценка бета-лактамов и макролидов при внебольничных респираторных инфекциях // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 46, № 3. — С. 1—4.
28. www.antibiotic.ru

СТАНДАРТИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

С развитием промышленности и созданием новых высокоактивных лекарственных соединений все большее значение во многих странах мира отводится проблеме качества лекарственной продукции. Фармацевтическое качество — один из показателей эффективности и безопасности лекарственного средства (ЛС), поэтому стандартизация ЛС является важным этапом в его создании.

В общем смысле стандартизация — процесс установления и применения стандартов. Стандартом называют эталон или образец, принимаемый за исходный, для сопоставления с ним других аналогичных объектов. Стандарт как нормативно-технический документ устанавливает комплекс норм или требований к объекту стандартизации, в том числе изготавливаемой продукции, ее производству и применению.

Стандартизация осуществляется уже на стадии доклинических испытаний и является важным этапом в создании новых ЛС. Она гарантирует доброкачественность фармакологического средства, что имеет большое значение, так как любое изменение физических и химических свойств может привести к изменению его фармакологического действия.

Основным документом, нормирующим качество выпускаемых ЛС, является Государственная фармакопея XI издания (ГФ XI), которая содержит общие статьи на физические, физико-химические и химические методы анализа ЛС и методы анализа лекарственного растительного сырья. Кроме того, качество ЛС регламентируется ФС (фармакопейная статья), ОФС (общая фармакопейная статья), ФСП (фармакопейная статья предприятия) и другими документами. Разработке фармакопейной статьи предшествуют экспериментальные исследования по каждому ее разделу. Количество разделов зависит от физико-химических свойств ЛС, а также лекарственной формы.

8.1. Физико-химические показатели качества субстанции антибиотиков

Контроль качества и стандартизацию субстанций антибиотиков проводят по показателям, характерным для синтетических лекарственных веществ (субстанций):

Описание	Дают характеристику, как правило, порошка: цвет от белого до желтого и т. д., возможно указание запаха. Оценивают все показатели визуально и органолептически
Растворимость	Оценивают растворимость препарата в воде, в спиртах, кислотах, в неполярных растворителях, с указанием степени растворимости (растворим, малорастворим и т. д.) для каждой группы растворителей
Подлинность (для многокомпонентных антибиотиков — компонентный состав) рН	Устанавливают с использованием УФ- и ИК-спектрофотометрии, со стандартом, методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). А также отдельные специфические реакции на натрий, хлориды, сульфаты и др. Определяют потенциометрически для водного раствора, указывают концентрацию субстанций и нормируют пределы рН (например, от 3.0 до 5.0)
Тяжелые металлы	Определяют по требованию ГФ XI с указанием нормы содержания тяжелых металлов (не более ...%)
Потеря в массе при высушивании	Проводят сушку определенной навески препарата при конкретной температуре в течение указанного времени (2-3 ч) или до постоянной массы. Указывают норму потери в массе (не более ...%)
Сульфатная зола	Определяют путем спекания точной навески препарата с серной кислотой, затем сушат до постоянной массы и рассчитывают количество образовавшейся сульфатной золы (не более ...%)
Сульфатное количество Количественное содержание	Определяют путем титрования либо весовым методом Определяется методом ВЭЖХ, микробиологическим титрованием или спектрофотометрически. Устанавливают норму содержания от ... до Довольно часто эта величина находится в пределах от 98 до 102.0 %
Родственные примеси	Определяется методом ВЭЖХ, ТСХ, УФ-спектроскопии или титрования. Устанавливают содержание отдельной примеси и суммы примесей (например, отдельной примеси не более 0.5, а сумма примесей не более 1.5 %)
Продукты разложения	Определяется в период хранения препарата и оценивается количество образовавшихся при хранении примесей. Указывают норму содержания этих примесей (например, не более 1 %)

Удельное вращение или удельный показатель поглощения Остаточные органические растворители	Определяется в соответствии с требованиями ГФ XI, вып 1, с.30. Рассчитывают по формуле, для чего определяется оптическая плотность (D) раствора Оценивают методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) с капиллярными колонками при прямом вводе раствора пробы или с использованием паровой фазы от препарата. Устанавливают нормы содержания летучих органических примесей в зависимости от токсичности растворителя (например, от 5 до 20 ppm)
Микробиологическая чистота (МБЧ) либо стерильность (если стерильная субстанция) Упаковка	Определяется по требованию ГФ XI, вып. 2, с. 197 и Изменению № 3 от 19.06.2003 г. Указывают категорию по МБЧ и нормы содержания аэробных микроорганизмов, грибов и плесени и отсутствие патогенных микроорганизмов
Маркировка	Осуществляется в двойные полиэтиленовые мешки, которые затем запаивают и помещают в фибровые или деревянные барабаны. Масса упаковки препарата указывается в отдельной частной статье
Транспортировка Хранение	Указывается на этикетке коробки (барабана) с указанием названия препарата, фирмы-изготовителя, массы препарата (кг), даты изготовления, срока годности, регистрационного номера, штрих-кода, адреса предприятия-изготовителя В соответствии с требованиями ГОСТ 17 768-90 Список Б. В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С
Срок годности Фармакологическое действие	От 2 до 5 лет АНТИБИОТИК и указывается его группа

8.2. Физико-химические показатели качества сухой инъекционной формы антибиотиков

Часто антибиотики выпускаются в виде сухих инъекционных лекарственных форм, которые расфасовываются во флаконы. Контроль качества такой лекарственной формы проводят в соответствии с требованиями фармакопейной статьи, которая включает следующие показатели качества:

Описание	Как правило, это порошок от белого до отдельных цветových оттенков. Определяется визуально
Растворимость	Содержимое флакона должно легко растворяться в воде, 0.9 % изотоническом растворе натрия хлорида или в 5 % растворе глюкозы

Подлинность (для многокомпонентных антибиотиков — компонентный состав. Например — гентамицин)	Устанавливают физико-химическими методами. Наиболее часто используют ВЭЖХ и ТСХ, а также отдельные специфические реакции, УФ- и ИК-спектры
Средняя масса содержимого флакона	Расчетным путем определяют среднюю массу при взвешивании содержимого 20 флаконов
Однородность по массе	Определяют взвешиванием. Для содержимого двух флаконов отклонение должно быть не более $\pm 10\%$ от средней массы
Натрий, калий, сульфаты, хлориды, карбонаты	Наличие устанавливают качественно по химическим реакциям. Например, на натрий: при внесении металлической проволоки с препаратом в пламя горелки пламя окрашивается в желтый цвет.
Прозрачность раствора	Определяется спектрофотометрически, при указанной длине волны и концентрации препарата в воде. Должно оцениваться светопропускание раствора, и устанавливается норма, но не менее 98 %, либо по отношению к воде и эталонам
Цветность раствора	Определяется спектрофотометрией раствора препарата, как правило, при длине волны от 430 до 550 нм и устанавливается допустимая норма оптической плотности раствора (не более ...), либо по шкале цветности
pH	Определяется потенциометрически в растворе препарата в воде; как правило, pH растворов антибиотиков от 4.9 до 7.5
Механические включения	Должны отсутствовать при определении в растворе. Определяют в соответствии с требованиями РД42-501-98. Норма устанавливается в зависимости от способа введения (в/м или в/в)
Удельное вращение	Определяется в соответствии с требованиями ГФ XI, вып 1, с. 30, должно нормироваться удельное вращение в пересчете на сухое вещество
Удельный показатель поглощения $E_1\%^{1\text{см}}$	Рассчитывают по формуле, для чего определяется оптическая плотность (D) раствора. Удельный показатель для каждого препарата должен быть в установленном интервале от ... до ... в пересчете на сухое вещество
Потеря в массе при высушивании	Определяется по методу К. Фишера. Устанавливается норма содержания воды (не более ...)
Посторонние примеси	Определяется методами ВЭЖХ, ТСХ, спектрофотометрически или титрованием. Устанавливают допустимое содержание одной примеси и суммы примесей (не более ...)

Содержание остаточных летучих растворителей	Определяются методом ГЖХ. В определенных условиях вводят в испаритель большую пробу препарата. При этом определяют в препарате растворители: ацетон, хлористый метилен, хлороформ, метанол, 2-этилгексановая кислота и др. Часто определяют остаточные низкомолекулярные летучие амины: диметиланилин, триэтиламин и др. Устанавливают очень низкие нормы содержания остаточных растворителей ~ 0.005 % и меньше в зависимости от токсичности растворителя
Токсичность	Определяют при конкретной тест-дозе водного раствора препарата (например, 50 мг активного вещества в 0.5 мл воды) вводят дозу внутривенно
Пирогенность (на животных)	Определяют для конкретной тест-дозы на 1 кг массы животного или с использованием бактериальных эндотоксинов
Бактериальные эндотоксины	Определяется с использованием LAL-теста, при этом бактериальные эндотоксины не должны превышать в препарате обычно 0.15 ЕД на 1 мг препарата
Стерильность	Используют метод мембранной фильтрации. Препарат должен быть стерильным
Количественное определение	Используют метод ВЭЖХ, микробиологический или спектрофотометрию. Устанавливают содержание антибиотика в мкг/мг в пересчете на сухое вещество
Однородность дозирования	Обычно определяется тем же методом, что и при количественном анализе
Упаковка	Упаковывают препарат в стеклянные флаконы бесцветного стекла различной вместимости (~15 мл), лиофилизируют, а затем герметично укупоривают резиновой пробкой и обжимают алюминиевым колпачком. Флаконы вместе с инструкцией по применению укладывают в пачку из картона коробочного
Маркировка	Основная маркировка должна быть на флаконе (в виде печати) или этикетке, а более — полная на коробке с указанием штрих-кода, адреса предприятия-изготовителя и др.
Хранение	Хранятся препараты в сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. В частной ФСП конкретизируется температура хранения
Срок годности	Устанавливается экспериментально для каждого препарата от 2 до 5 лет
Транспортировка	В соответствии с требованиями ГОСТ 17 768-90
Фармакологическое действие	АНТИБИОТИК и указывается его группа

Для сухих форм определяют также проходимость через иглу, для суспензий — инъецируемость, пенообразование.

8.3. Физико-химические показатели качества таблеток антибиотиков

Одной из форм внутреннего применения антибиотиков являются таблетки. Контроль качества осуществляется в соответствии с требованиями фармакопейной статьи по следующим показателям:

Описание	Указывается форма таблеток (круглая, двояковыпуклая с риской на одной стороне и т. д.); цвет таблеток, в том числе с оттенками. Для отдельных таблеток дается описание поперечного разреза
Средняя масса таблетки	Путем взвешивания с точностью до 0.001 г определяется средняя масса 20 таблеток, а также устанавливается допуск (\pm) на среднюю массу одной таблетки (определяется взвешиванием)
Однородность таблетки по массе	Определяется взвешиванием отдельно массы каждой из 20 таблеток. Отклонения в массе отдельных таблеток допускаются в пределах указанных в статье «Таблетки» ГФ XI
Распадаемость таблеток	Определяется в специальном приборе для определения распадаемости в конкретной среде при установленной температуре $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Для проведения испытания отбирается 18 таблеток. О полной распадаемости таблетки судят по отсутствию оставшихся частиц на сетке
Подлинность	Устанавливают физико-химическими методами. Часто используют ВЭЖХ, ТСХ, УФ-спектр или специфические реакции. Подлинность может устанавливаться для нескольких веществ, входящих в состав таблетки
Высвобождение действующих веществ (растворение)	Проводят на специальном приборе, для растворения при конкретных условиях (температура, объем среды, число оборотов мешалки, продолжительность растворения и отбор проб и др.). Определяют в отобранной пробе содержание одного действующего вещества или действующих веществ и устанавливают количество действующего вещества (%), которое высвобождается за определенное время из дозированной лекарственной формы. Количественный анализ проводят с использованием ВЭЖХ, ГЖХ, УФ-спектрофотометрии, титрования, микробиологически
Потеря в массе при высушивании	Определяется по методу К. Фишера и устанавливается норма содержания воды (не более ... %)
Посторонние примеси	Чаще определяется методом ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрии или ТСХ. Устанавливают допустимые содержания одиночной примеси и суммы всех примесей

Однородность дозирования	Проводят для таблеток без оболочки с содержанием 0.05 г и менее действующего вещества и для таблеток покрытых оболочкой с содержанием действующего вещества 0.01 г и менее. Количественно определяют содержание действующего вещества в 10 таблетках из 30 и устанавливают норму отклонения действующего вещества в таблетке от среднего значения (\pm). Используют методики те же, что и для количественного определения действующего вещества в препарате
Количественное определение	Количественное определение содержания действующего вещества в таблетках проводят из определенного числа таблеток, указанного в частных статьях. Используются методы ВЭЖХ, ГЖХ, УФ-спектрофотометрию, микробиологические, титрование; устанавливают нормы содержания действующего вещества в таблетке (\pm) и отклонение от нормы. В отдельных препаратах могут количественно определяться также и вспомогательные вещества (тальк, аэросил, стеариновая кислота)
Родственные и неизвестные примеси	Методами УФ-спектрокопии, ТСХ или ВЭЖХ первоначально обнаруживают в препарате присутствующие примеси, идентифицируют их с использованием стандартных образцов и рассчитывают количественное содержание каждой примеси, устанавливают содержание каждой примеси и затем суммы всех примесей по отношению к содержанию действующего вещества
Остаточные растворители	Остаточные растворители определяются в том случае, если в технологическом процессе применялись легколетучие растворители (этилацетат, н-гексан, хлороформ и др.). Содержание легколетучих примесей определяется методом ГЖХ с высокочувствительным детектором и с высокоэффективными, в том числе капиллярными, колонками. Устанавливают содержание каждой примеси, как правило, в пределах 5-20 ppm. Хлористый метилен, если используется в покрытии таблеток, — норма не более 500 ppm на суточную дозу
Прочность на истираемость	Определяется не менее чем на 20 таблетках на специальном приборе. Прочность таблеток должна быть от 30 до 200 Nt (3-20 Kp)
Микробиологическая чистота	Определяется по методике ГФ XI, вып. 2, с. 193 и Изменению № 3. Определяются отдельно анаэробные микроорганизмы, грибы и плесени, а также патогенные микроорганизмы, их допустимые пределы содержания нормируются в соответствии с требованиями Изменения № 3 к ГФ XI от 19.06.2003 г.

Упаковка	Таблетки упаковывают в блистеры или флаконы из полимерных материалов с навинчивающейся крышечкой. Флаконы и блистеры затем помещают в коробки из картона коробочного
Маркировка	На каждом блистере и флаконе указывают наименование препарата, фирму-производитель, концентрацию действующих веществ, массу, срок годности, серию. На коробке дополнительно указывают штрих-код, адрес предприятия-изготовителя. На коробке с блистерами указывают количество таблеток в блистере
Хранение	Таблетки в упаковках хранят при температуре не выше +25 °С, в сухом защищенном от света и недоступном для детей месте
Срок годности	Устанавливается экспериментально для каждого препарата от 2 до 5 лет
Транспортировка	В соответствии с требованиями ГОСТ 17 768-90
Фармакологическое действие	АНТИБИОТИК и указывают его группу

8.4. Определение антибиотиков в биологических жидкостях методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)

Для количественного определения антимикробных ЛС в биологических жидкостях используются различные физико-химические методы анализа: хроматографические с различными типами детекторов, микробиологический, иммуноферментный и др. Ниже представлены примеры определения некоторых антимикробных лекарственных средств в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Данные методики взяты из George Lunn and Norman R. Schmuff «HPLC methods for pharmaceutical analysis», 1996 и были нами легко воспроизведены, что позволяет рекомендовать их использование при проведении фармакокинетических исследований лекарственных средств, в том числе и при проведении «терапевтического лекарственного мониторинга» в условиях стационара. В некоторых случаях может потребоваться несложная коррекция состава и/или скорости подвижной фазы, условий экстракции для достижения оптимального разделения определяемого лекарственного средства на конкретном приборе и хроматографической колонке. Следует отметить, что для каждого соединения в литературе может быть представлено достаточно большое количество методик незначительно или существенно различающихся между собой, которые могут быть использованы. Кроме того, условия анализа могут быть разработаны непосредственно в аналитической ла-

боратории. В любом случае используемая методика должна характеризоваться необходимой точностью и воспроизводимостью определения.

8.4.1. Амоксициллин

Метод: ВЭЖХ с флюориметрическим детектором.

Подготовка проб: к 500 мкл плазмы крови добавляют 4 мл воды и 3 мл 10 % трихлоруксусной кислоты и центрифугируют 5 мин при 1000 об/мин. К 3 мл супернатанта добавляют 0.5 мл 2 М NaOH и оставляют на 5 мин, затем добавляют 0.5 мл 2 М HCl и 2 мл 0.002 % раствора хлорида ртути (II) в 0.5 М Na₂HPO₄ (pH 6.0), нагревают при 50 °С в течение 25 мин, добавляют 6 мл этилацетата, энергично встряхивают в течение 5 мин и центрифугируют. 5 мл органического слоя упаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 100 мкл метанола. Аликвоту 20 мкл вводят в хроматограф.

Условия хроматографирования: колонка — 250 × 4 мкм Nucléosil C18; подвижная фаза — метанол:вода (55:45); скорость элюирования — 1 мл/мин; температура колонки — 55 °С; флюориметрический детектор — $\lambda_{ex} = 355$ нм, $\lambda_{em} = 435$ нм.

8.4.2. Цефаклор

Метод: ВЭЖХ с УФ-детектором.

Подготовка проб: к 100 мкл сыворотки крови добавляют 10 мкл раствора 100 мкг/мл цефрадина в воде и 100 мкл ацетонитрила, встряхивают на vortex 1 мин и центрифугируют при 9000 об/мин — 10 мин. Отбирают 100 мкл супернатанта, упаривают при комнатной температуре, растворяют в 100 мкл 20 mM NaH₂PO₄ (pH 3.5) и центрифугируют при 9000 об/мин — 5 мин. Аликвоту 20 мкл вводят в хроматограф.

Условия хроматографирования: колонка — 200 × 4.6 mm 5 μ m Nucleosil C18; подвижная фаза — ацетонитрил:буфер в соотношении 30:70, доведенная NaOH до pH 7.0 (буфер — 20 mM фосфат натрия и 5 mM тетрабутиламмония сульфат); скорость элюирования — 1 мл/мин; УФ-детектор — $\lambda = 265$ нм.

8.4.3. Ципрофлоксацин, ломефлоксацин, офлоксацин

Метод: ВЭЖХ с флюориметрическим детектором.

Подготовка проб: к 200 мкл сыворотки крови добавляют 50 мкл раствора 40 мкг/мл хинина гемисульфата в воде, встряхивают 30 с, добавляют 400 мкл ацетонитрила, встряхивают на vortex 1 мин и центрифугируют при 4000 об/мин —

10 мин. Отбирают органический слой и упаривают до 200 мкл под током азота при температуре 45 °С. Аликвоту 20 мкл вводят в хроматограф.

Условия хроматографирования: колонка — 10 μm $\mu\text{Bondapak C18}$; подвижная фаза: ацетонитрил-100 мМ NaH_2PO_4 (доведенный до рН 3.9 о-фосфорной кислотой) в соотношении 20:80; скорость элюирования — 2.5 мл/мин; флюориметрический детектор — $\lambda_{\text{ex}} = 280$ нм, $\lambda_{\text{em}} = 455$ нм.

8.5. Определение концентрации антибактериальных препаратов микробиологическим методом

Как известно, одним из факторов, определяющих возникновение фармакологического эффекта, его выраженность и продолжительность, является концентрация лекарственного вещества около специфических рецепторов, т. е. в сыворотке, тканях или органе-мишени. Поэтому для оценки фармакокинетики лекарственного средства (ЛС) используют определение его концентрации в различных биологических средах организма и последующее исследование фармакокинетических параметров. Определение концентрации ЛС можно проводить с использованием различных методов: спектрофотометрического, радиоизотопного, иммуноферментного, иммунофлуоресцентного, метода газовой или жидкостной хроматографии и микробиологические методы [1, 4, 5].

В настоящее время наиболее часто используются иммуноферментный и хроматографические методы анализа [5]. Иммуноферментный метод чаще других используется для проведения терапевтического лекарственного мониторинга (регулярного определения концентрации) препаратов, потому что это автоматизированное, малотравматичное для пациента и простое для исследователя определение концентрации ЛС. К недостаткам метода можно отнести относительно высокую стоимость анализа и небольшой список ЛС, для которых существуют стандартные наборы. Наиболее точным как в качественном, так и в количественном отношении считается метод жидкостной хроматографии. Данный метод более универсален но, в то же время, более затратен.

Определение концентрации антибактериальных препаратов можно проводить несколькими методами: иммуноферментный метод используется для проведения мониторинга препаратов, характеризующихся прямой корреляцией между концентрацией и эффектом (аминогликозидные антибиотики, ванкомицин); метод жидкостной хроматографии или микробиологические методы — в исследовательских целях для моделирования фармакокинетических процессов.

В настоящее время микробиологический метод определе-

ния концентрации антибактериальных препаратов по-прежнему остается актуальным, так как он является универсальным методом. С его помощью можно определить концентрацию любого антибиотика в любых биологических жидкостях (кровь, моча, спинномозговая жидкость и т. д.) и тканях (мышцы, органы и т. д.) организма. К относительным недостаткам метода можно отнести длительность получения результатов: при определении концентрации методом диффузии в агар ответ получают через 18 ч [1, 2].

Микробиологический метод анализа основывается на способности антибиотиков задерживать рост микроорганизмов. Он базируется на сравнении степени подавления роста тест-микроба известными концентрациями препарата с подавлением роста концентрациями антибиотика в исследуемом материале. При этом подавление роста тест-микроба происходит за счет диффузии антибиотика в плотную питательную среду [1]. Для выполнения данного метода можно использовать различные модификации [2, 3]. Скорость диффузии в агар зависит от класса антибиотика (его химической структуры), состава и pH агаровой среды, буфера, температуры и времени инкубации. Поэтому для определения концентрации антибиотиков микробиологическим методом подбирают оптимальные условия, обеспечивающие максимальную диффузию препарата в агар и четкость зон задержки роста микроорганизмов (табл. 8.1).

Для определения концентрации антибиотика микробиологическим методом вначале необходимо подготовить исследуемый материал для проведения анализа.

Если в качестве биологической пробы берется кровь, то после образования сгустка ее центрифугируют в течение 15 мин со скоростью 2500-3000 об/мин и сыворотку отделяют. В дальнейшей работе используют полученную сыворотку.

Если в качестве биологической пробы берется ткань, то ее готовят к работе в соответствии со следующими требованиями:

I — определяют массу образца;

II — при определении концентрации антибиотиков в жировой ткани, необходимо ее образцы на 24 ч залить стерильным изотоническим раствором натрия хлорида в объеме, равном массе данного образца, для определения концентрации используется получаемая вытяжка;

III — при определении концентрации антибиотиков в мышечной ткани к образцу добавляют раствор фосфатного буфера (pH = 7.0) и 25 % раствора трихлоруксусной кислоты в объемах, равных полученной массе образца, и гомогенизируют [2]. Кроме данного метода, для гомогенизирования полученного образца можно использовать метод его растирания с кварцевым песком с добавлением раствора фосфатного буфе-

ра (рН = 7.0) [1]. Далее полученный гомогенат центрифугируют в течение 15 мин при скорости в 3000-5000 об/мин. Для определения концентрации используется надосадочная жидкость [3].

После соответствующей подготовки образцов приступают к приготовлению плотной питательной среды. Для этого используют или двухслойный агар, или однослойный питательный агар, разлитый в стерильные чашки Петри диаметром 100 мм, расположенные на горизонтальной поверхности. Для нижнего слоя, как правило, используют 15 мл «голодного» незасеянного агара, для верхнего или одного слоя — 5-15 мл питательного агара (пропись зависит от группы антибиотика), предварительно зараженного тест-микробом, в соответствии с температурой, группой антибиотика и посевной дозой.

При определении концентрации антибиотика в сыворотке, как правило, используют двухслойную среду (агар), которую предварительно разливают в стерильные чашки Петри диаметром 100 мм в объеме 20 мл (пропись сред приведена в табл. 8.2). Далее на хорошо застывшей поверхности агара делают 4 специальные лунки (~ 6 мм) в которые вносят 5 мкл стандартного раствора антибиотика и полученной сыворотки без разведения или после соответствующего разведения (если предполагаемая концентрация антибиотика в крови может превысить контрольную) донорской сывороткой или буферным раствором. Чашки инкубируют 18-24 ч в термостате при температуре 37 °С.

При определении концентрации антибиотика в тканях чаще используют однослойный питательный агар, который также предварительно разливают в стерильные чашки Петри диаметром 100 мм в объеме 15 мл (пропись питательной среды приведена в табл. 8.2). На остывший агар наносят (стерильным фальконом) в трех направлениях под углом 60° инокуulum, соответствующей тест-культуры. Далее на засеянную поверхность помещают 3 диска, пропитанные 10 мкл антибиотика в диапазоне концентраций стандартной кривой и вытяжкой/надосадочной жидкостью образцов исследуемой ткани. Чашки инкубируют 18-24 ч в термостате при температуре 35 °С.

Расчет концентрации антибиотика в испытуемой пробе сыворотки крови или ткани проводят по стандартным кривым, которые строятся по результатам титрования стандартного раствора антибиотика. Для получения воспроизводимых результатов необходимо соблюдение строгой стандартизации опытов.

Кроме определения концентрации, для изучения фармакокинетики различных ЛС оценивают процесс снижения концентрации препарата, который, как правило, описывается би-

экспоненциальным или моноэкспоненциальным уравнением [5, 6].

Фармакокинетические параметры, чаще это внемоделльные параметры, характеризуют особенности всасывания, распределения и выведения ЛС:

1) период полувыведения — $T_{1/2}$ (ч), этот параметр характеризует время, в течение которого концентрация препарата снижается вдвое ($T_{1/2} = 0.693/kel$; $kel = \ln(C_{max}/C_{min})/(t_2 - t_1)$);

2) клиренс — Cl (мл/мин \times кг), данный параметр определяет объем сыворотки, который освобождается от препарата за единицу времени ($Cl = D/AUC$ или $Cl = Vd kel$);

3) объем распределения — Vd (л), это параметр, который имеет формальный смысл коэффициента пропорциональности между количеством препарата в сыворотке и его концентрацией ($Vd = MRT/Cl$ или $Vd = \text{Доза}/Cl$, где D — доза антибиотика);

4) AUC — площадь под кривой «концентрация антибиотика (C) — время (t)», которая отражает площадь под кривой кинетики препарата (снижение концентрации во времени), рассчитывают методом трапеций или определяют по формуле:

$$AUC = \int C(t) dt = \text{Доза}/Cl.$$

Полученные параметры используют для разработки схем терапии, выработки индивидуальных доз и интервалов дозирования препаратов [6, 7].

Таким образом, метод определения концентрации препарата, как правило, выбирается с учетом группы лекарственных средств и цели определения его концентрации.

Микробиологический метод определения концентрации антибактериальных препаратов характеризуется, с одной стороны, сравнимой точностью (стандартная ошибка $< 10\%$) и чувствительностью с иммуноферментным методом, с другой — доступностью в исполнении и выраженной дешевизной по сравнению со всеми другими методами.

Таблица 8.1. Питательные среды и тест-культуры, используемые для микробиологического метода определения концентрации антибиотиков

Антибиотик	Состав среды	Импортные аналоги	Тест-культура и ее посевная доза
Пенициллины	«Голодный» агар — агар-агар + 0.3 % Na_2HPO_4 (pH = 6.8-7.0) Питательный агар — 1 % голодный агар + 130 мг% аминного азота + 0.1 % глюкоза (pH = 6.8-7.0)	—	<i>S. aureus</i> 209 P (40 000 000 микробных тел в 1 мл среды)

Антибиотик	Состав среды	Импортные аналоги	Тест-культура и ее посевная доза
Цефалоспорины	То же	?	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633 (40 000 000 микробных тел в 1 мл среды), t = 65-70 °C
Макролиды	Используется однослойный агар — 1.5 % АХ*, обогащенный 30-35 мг% аминного азота (рН = 7.8-8.0)	Medium 11 (BBL)	<i>M. luteus</i> ATCC 934 (10 000 000 микробных тел в 1 мл среды), t = 65 °C
Аминогликозиды	«Голодный» агар — агар-агар + Na ₂ HPO ₄ (рН = 6.8-7.0);	Medium 1 (BBL)	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633 (100 000 000 микробных тел в 1 мл среды)
	Питательный агар — 1.5 % АХ + 130 мг% аминного азота + 0.1 % глюкоза (рН = 7.8-8.0)	Medium 8 (BBL)	
Рифампицин	Используется однослойный агар — 1.5 % АХ + 2.5 % КН ₂ РO ₄ (рН = 6.0-6.2) + 130 мг% аминного азота + 0.1 % глюкоза	—	<i>M. luteus</i> NCTC (200 000 000 микробных тел в 1 мл среды)

*АХ — агар + бульон Хоттингера.

Литература

1. Навашин С. М., Фомина И. П. Рациональная антибиотикотерапия: Справочник. — М., 1982.
2. Фирсов А. А. Соотношение концентрация—антимикробный эффект при моделировании in vitro фармакокинетических профилей нормальной и нарушенной элиминации антибиотиков // Антибиотики и химиотерапия.— 1989.— № 8.— С. 616—620.
3. Фирсов А. А., Гагаева Е. В. Фармакокинетические аспекты нефротоксичности аминогликозидов // Антибиотики.— 1989.— № 2.— С. 148—153.
4. Холодов Е. Л., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика. — М.: Медицина, 1985.
5. Гусев Е. И., Белоусов Ю. Б., Гехт А. Б. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. — СПб.: Речь, 1999.
6. Evans W. E., Schentag J. J., Jusko W. J. L. Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 2nd ed. — Spokane, Applied Therapeutics.— 1986.
7. Gibaldi M. // Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. — 4th ed. — Philadelphia, London: Lea and Febiger, 1991.

Приложение I

ПРИЛОЖЕНИЕ I-1

ВЫБОР АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ПРЕДПОЛАГАЕМОГО ВОЗБУДИТЕЛЯ

ИНФЕКЦИИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

УГРИ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Acne vulgaris, легкая и средне-тяжелая формы с воспалением Розовые угри	<i>P. acnes</i>	Эритромицин + цинка ацетат (местно)	Клиндамицин (местно)
		Доксициклин Метронидазол (местно)	Эритромицин Тетрациклин

ИНФИЦИРОВАННЫЕ ОЖОГИ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
Полимикробная: <i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>S. pyogenes</i>	Оксациллин, цефазолин + АГ ± ПН-АС Цефтазидим, цефоперазон, цефепим ± оксациллин Сульфадиазин серебра (местно)	ФХ, амикацин + ванкомицин, линезолид Имипенем, меропенем ± ванкомицин, линезолид

ЦЕЛЛЮЛИТ, РОЖА

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Взрослые	<i>S. pyogenes</i>	Пенициллин	Эритромицин

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
На лице: взрослые	<i>S. aureus</i> (редко)	Оксациллин	Цефазолин Линкозамид Банкомицин
	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>		Цефазолин Банкомицин
дети	<i>H. influenzae</i>	ЦС II–IV	Амоксициллин/ клавуланат ам- пициллин/суль- бактам Ко-тримокса- зол
Геморрагиче- ская буллезная форма	<i>V. vulnificus</i>	Доксицик- лин + АГ	Хлорамфеникол
Гангренозный крепитирующий целлюлит	<i>S. pyogenes</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>E. coli</i> <i>Proteus spp.</i> Анаэробы: <i>Bacter- oides spp.</i> , <i>C. diffi- cile</i>	Пенициллин ± клиндами- цин	Пенициллин + гентамицин ИЗП Имипенем, ме- ропенем
Синергидный некротизирующий целлюлит	Полимикробная: <i>E. coli</i> <i>Klebsiella spp.</i> , <i>En- terobacter spp.</i> + Анаэробы: <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i>	ИЗП ФХ, ЦС III–IV + мет- ронидазол, линкозамид	АГ + метрони- дазол, линкоза- мид Цефоперазон/ сульбактам Имипенем, ме- ропенем

ИМПЕТИГО

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Небуллезная форма	<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	Цефалексин Цефадроксил	Макролид Цефазолин
Буллезная форма	<i>S. aureus</i>		Амоксициллин/клавуланат ампициллин/сульбактам Линкозамид

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ СТОПА

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
Полимикробная: <i>S. aureus</i> БГСА <i>Enterococcus spp.</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i> + Анаэробы: <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp.</i>	ИЗП	ЦС III-IV, ФХ, АГ + метронидазол, линкозамид Цефоперазон/сульбактам Имипенем, меропенем Оксациллин + АГ + метронидазол

ГРИБКОВЫЕ ИНФЕКЦИИ (ДЕРМАТОМИКОЗЫ)

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Трихофития гладкой кожи туловища, стригущий лишай (<i>Tinea corporis</i>)	<i>Trichophyton spp.</i> <i>E. floccosum</i>	Клотримазол и другие имидазолы (местно)	Гризеофульвин
Трихофития конечностей (<i>Tinea scuris</i>)	<i>E. floccosum</i> <i>Trichophyton spp.</i>	Клотримазол и другие имидазолы (местно)	Гризеофульвин
	Ношение свободной одежды, использование присыпок		
Трихофития стоп, «стопа атлета» (<i>Tinea pedis</i>)	<i>Trichophyton spp.</i> <i>E. floccosum</i>	Тербинафин (местно) Клотримазол и другие имидазолы (местно)	Гризеофульвин
Трихофития ногтей (<i>Tinea unguium</i>)	<i>Trichophyton spp.</i> <i>Candida spp.</i>	Тербинафин Итраконазол	Гризеофульвин Кетоконазол
	Лечение при поражении ногтей стоп более длительное (до 12 нед)		
Микроспория (<i>Tinea capitis</i>)	<i>Trichophyton spp.</i> <i>M. canis</i>	Гризеофульфин + селена сульфид	Кетоконазол + селена сульфид
Разноцветный лишай (<i>Tinea versicolor</i>)	<i>M. furfur</i>	Селена сульфид (местно)	Клотримазол и другие имидазолы (местно)

ПРОЛЕЖНИ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Сепсис	Полимикробная: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> <i>S. aureus</i> + Анаэробы: <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Сульфадиазин серебра (местно)	ЦС III-IV, ФХ, АГ + метронидазол, линкозамид Цефоперазон/сульбактам Имипенем, меропенем Оксациллин + АГ + метронидазол Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам

ФУРУНКУЛЕЗ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>S. aureus</i>	Цефалексин Оксациллин Местно — мупироцин, фузидиевая кислота	Цефазолин Фузидиевая кислота (внутрь) Линкозамид Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Ванкомицин Линезолид

ЭРИТРАЗМА

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>C. minutissimum</i>	Эритромицин	—

ПАРОНИХИЯ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Ногтевая травма	<i>S. aureus</i> Анаэробы	Амоксициллин/ клавуланат Ампициллин/ сульбактам	Линкозамид Макролид + метронидазол
Постоянный контакт с водой (например, посудомойки)	<i>Candida spp.</i> <i>P. aeruginosa</i>	Клотримазол (местно) Ципрофлоксацин	Нистатин, на- тамицин (местно)
Контакт со слизистой оболочкой полости рта (стоматологи, анестезиологи)	<i>H. simplici</i>	Ацикловир	Валацикловир Фамцикловир

ПИОМИОЗИТ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Оксациллин Цефазолин	Линкозамид Ванкомицин Линезолид

РАНЫ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Инфицированные раны, травма конечностей, без лихорадки	Полимикробная: <i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Оксациллин Цефуросим	Амоксициллин/ клавуланат, ам- пициллин/суль- бактам Макролид Линкозамид

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
с лихорадкой, сепсисом, включая некротизирующий фасциит	+ Анаэробы: <i>Peptostreptococcus spp.</i> , <i>C. perfringens</i> <i>C. tetani</i> При контакте с водой; <i>Pseudomonas spp.</i>	ИЗП	Оксациллин, цефазолин + АГ + метронидазол ЦС III-IV, ФХ, АГ + метронидазол, линкозамид Цефоперазон/сульбактам Имипенем, меропенем

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ РАНЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Послеоперационные раны (кроме операций на ЖКТ и гинекологических), без сепсиса с сепсисом	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i>	Цефазолин	Цефуроксим Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам
		Оксациллин, цефазолин + АГ, ФХ	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Имипенем, меропенем
После операций на ЖКТ (включая полость рта, зев, пищевод) и гинекологических	+ Анаэробы: <i>Bacteroides spp.</i> и др. <i>Enterococcus spp.</i> Стрептококки гр. В, С	ИЗП	ЦС III-IV, ФХ АГ + метронидазол, линкозамид Цефоперазон/сульбактам Имипенем, меропенем

ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ УКУСОВ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Укус человека	Зеленящие стрептококки <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. corrodens</i> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>H. parainfluenzae</i> Анаэробы: <i>Bacteroides spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	Линкозамид ЦС III + метронидазол Цефоперазон/сульбактам
Укус кошки	<i>P. multocida</i> <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	Доксициклин ЦС II-III
Укус собаки	Зеленящие стрептококки <i>S. aureus</i> <i>P. multocida</i> Анаэробы: <i>Bacteroides spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Capnocytophaga spp.</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	ФХ + метронидазол, линкозамид
Укус крысы	<i>S. moniliformis</i>	Амоксициллин/клавуланат	Тетрациклины
Укус свиньи	Полимикробная: Грам (+) кокки Грамм (-) палочки <i>Pasteurelia spp.</i> + Анаэробы	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	ПС III-IV + метронидазол, линкозамид Имипенем, меропенем
Укус змеи	<i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Clostridium spp.</i>	Пенициллин + АГ	Цефтриаксон ± АГ Цефтазидим Цефоперазон Цефепим

ГАЗОВАЯ ГАНГРЕНА

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>S. perfringens</i> Другие гистотоксические клостридии	Пенициллин	Линкозамид Цефтриаксон Эритромицин

СТОЛБНЯК

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>S. tetani</i>	Пенициллин	Тетрациклины

БОЛЕЗНЬ КОШАЧЬЕЙ ЦАРАПИНЫ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>B. henselae</i> Курс — 6 нед. Терапия рецидива — 4-6 мес. Выздоровление часто наступает без антибиотикотерапии	Эритромицин ± рифампицин	Доксициклин

МАСТИТ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Послеродовый	<i>S. aureus</i>	Оксациллин Цефазолин	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Линкозамид Ванкомицин
Не связанный с родами	<i>S. aureus</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>P. niger</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	Оксациллин, цефазолин + метронидазол, линкозамид Ванкомицин + метронидазол Линезолид

ИНФЕКЦИИ КОСТЕЙ И СУСТАВОВ

ОСТЕОМИЕЛИТ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Гематогенный Новорожденные	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Стрептококки гр. В	ЦС II-III, АГ + оксациллин	Амоксициллин/ клавуланат, ам- пициллин/суль- бактам Имипенем ЦС III + ван- комицин
Дети < 4 лет	Длительность терапии минимум 3 нед <i>H. influenzae</i> , <i>mun b Strepto-</i> <i>coccus spp.</i> <i>S. aureus</i>	ЦС II-IV	Амоксициллин/ клавуланат, ам- пициллин/суль- бактам Имипенем
Дети > 4 лет	При массовой иммунизации снижается частота <i>H. influenzae</i> , тип Б <i>S. aureus</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>H. influenzae</i> , <i>mun b</i>	Оксациллин ЦС II-IV	Амоксициллин/ клавуланат, ам- пициллин/суль- бактам Линкозамид Ванкомицин
Взрослые	<i>S. aureus</i>	Оксациллин Цефазолин	Линкозамид Ко-тримокса- зол Ванкомицин Линезолид
Послеопера- ционный или посттравматиче- ский	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i>	Оксациллин, цефазолин + АГ, ФХ	ФХ + рифам- пицин, ванко- мицин ЦС III-IV, имипенем + ванкомицин, линезолид
При диабетиче- ской нейропа- тии, атероскле- розе сосудов нижних конеч- ностей	Полимикроб- ная: Грам (+) кокки Грам (-) палоч- ки + Анаэробы	Амоксициллин/ клавуланат, ам- пициллин/суль- бактам	ЦС III-IV + метронидазол, линкозамид Цефоперазон/ сульбактам, Имипенем, ме- ропенем

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Подногтевой укол, травма нижних конечностей	<i>Pseudomonas spp.</i>	Цефтазидим, цефоперазон, цефепим Все ± АГ	Ципрофлоксацин ± АГ Меропенем ± АГ

СЕПТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Новорожденные	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Стрептококки гр.В <i>N. gonorrhoeae</i>	Цефотаксим	Оксациллин, цефазолин + АГ Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Ванкомицин
Дети	<i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Оксациллин + ЦС III, АГ Цефазолин, цефуроксим + АГ	Цефоперазон/сульбактам Цефепим Линкозамид + АГ Ванкомицин
Дети старше 6 лет, взрослые (без ИППП)	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	Оксациллин, цефазолин ± АГ	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам ФХ + рифампицин Ванкомицин Линезолид
С возможной ИППП	<i>N. gonorrhoeae</i>	Цефтриаксон, цефотаксим	ФХ
После операций, внутрисуставных инъекций, с искусственным суставом	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i>	ЦС III-IV + ванкомицин Оксациллин, цефазолин + АГ	Линкозамид ± АГ Ванкомицин + АГ ФХ + рифампицин, линезолид

ОТИТЫ

НАРУЖНЫЙ ОТИТ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Острый диффузный гнойный отит («ухо пловца»)	<i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Анаэробы	Ушные капли: полимиксин В + неомидин + дексаметазон; гентамицин + бетаметазон Мупироцин (назальная мазь) Ципрофлоксацин	Цефтазидим, цефоперазон, цефепим Имипенем, меропенем Тикарциллин/клавуланат
Фурункул наружного слухового прохода	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus spp.</i>	Оксациллин Цефазолин Местно — мупироцин	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Ванкомицин Линезолид
Хронический наружный отит	Обычно при себорее	Ушные капли: неомидин 4-полимиксин В + дексаметазон, гентамицин + бетаметазон	
Экзематозный наружный отит		Ушные капли с антибиотиками (см. выше) назначают только при присоединении вторичной инфекции	
Злокачественный отит (при сахарном диабете)	<i>Pseudomonas spp.</i> <i>S. aureus</i> <i>Streptococcus spp.</i>	Цефтазидим, цефоперазон, цефепим Все ± амикацин	Ципрофлоксацин Меропенем Азлоциллин Пиперациллин Все ± амикацин
	Госпитализация.	Опасность развития остеомиелита	

ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Новорожденные	<i>E. coli</i> <i>Enterobac te-riaceae</i>	Цефотаксим	Амоксициллин/ клавуланат, ам-пициллин/суль-бактам
Дети, взрослые	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Курс — 7-10 дней	
		Амоксициллин	Амоксициллин/ клавуланат Цефуроским акеетил При аллергии на β-лактамы: азитромицин, klarитромицин
Антибиотикоте-рапия в течение предшествую-щего месяца, неэффектив-ность амокси-циллина	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Курс — 5 дней	
		Амоксициллин/ клавуланат	Цефуроским акеетил Цефтриаксон (3 дня) Клиндамицин
Эндотрахеаль-ная интубация давностью >48 ч	<i>Pseudomonas spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i>	Цефтазидим, цефоперазон, цефепим Все ± амика-цин	Ципрофлокса-цин Имипенем, ме-ропенем Тикарциллин/ клавуланат, пи-перациллин/ сульбактам Все ± амика-цин

ХРОНИЧЕСКИЙ СРЕДНИЙ ОТИТ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Отомикоз	Полимикробная: <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> Основное значение имеет местная терапия. Необходимо бактериологическое исследование	Амоксициллин/клавуланат Ушные капли: ципрофлоксацин, норфлоксацин, триметоприм + полимиксин В	ЦС III-IV ФХ
	<i>Aspergillus</i> <i>Candida spp.</i> <i>Phycomycetes</i> <i>Rhizopus</i> <i>Actinomyces</i> <i>Penicillium</i> Необходимо микологическое исследование	Местно; клотримазол, борная кислота, уксусная кислота	Миконазол Амфотерицин В

МАСТОИДИТ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Острый	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> Полимикробная; <i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas spp.</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Основу составляет хирургическое лечение.	ЦСП-IV Линкозамид
Хронический	<i>Enterobacteriaceae</i> + Анаэробы Необходимо бактериологическое исследование	Перед операцией и после нее, в зависимости от возбудителя, ЦС III-IV, ФХ в течение 3 дней	

ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТ (АНГИНА)

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Острый, экссу- дательный	<i>S. pyogenes</i> Вирусы <i>C. diphtherias</i>	Феноксиметил- пенициллин	Макролид Линкозамид Бензатин бен- зилпенициллин Цефалексин, цефадроксил
Рецидивирую- щий	<i>S. pyogenes</i> <i>N. gonorrhoeae</i>	Амоксициллин/ клавуланат Цефтриаксон	Цефуроксим Линкозамид ФХ Цефотаксим Амоксициллин/ клавуланат, ам- пициллин/суль- бактам

ДИФТЕРИЯ

Основные возбу- дители	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>C. diphtheriae</i>	Эритромицин	Пенициллин, рифампицин
Основное значение имеет введение противодифтерийной сыворотки! Госпитализация		

ЭПИГЛОТТИТ

Особен- ности па- циентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Дети	<i>H. influenzae</i> , тип b <i>S. pyogenes</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Госпитализация. Антибиотики вводят только парентерально	ЦС III Амоксициллин/кла- вуланат, ампицил- лин/сульбактам	Хлорамфеникол Ко-тримоксазол

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Взрослые	<i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i> , тип b (редко)	ЦС III Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	Хлорамфеникол Ко-тримоксазол

ПАРАТОНЗИЛЛЯРНЫЙ АБСЦЕСС

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
Полимикробная: <i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> + Анаэробы: <i>Prevotella spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> Срочная госпитализация. Вскрытие абсцесса. Начинать с парентерального введения антибиотиков	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	Линкозамид Цефазолин, цефуроксим+ метронидазол

ЛАРИНГИТ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
Вирусы (90 %) БГСА <i>M. catarrhalis</i>	Антибиотики не назначаются	

СИНУСИТ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Острый (дети и взрослые)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> Анаэробы	Амоксициллин Амоксициллин/ клавуланат	Цефуроксим Левифлоксацин, моксифлоксацин При аллергии на β-лактамы: азитромицин, кларитромицин
Антибактериальная терапия в течение предшествующих 1.5 мес, неэффективность амоксициллина	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> Анаэробы	Амоксициллин/ клавуланат	Цефуроксим Левифлоксацин, моксифлоксацин При аллергии на β-лактамы: азитромицин, кларитромицин
Обострение хронического синусита	Полимикробная: <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> + Анаэробы: <i>Bacteroides spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i>	Амоксициллин/ клавуланат	Левифлоксацин, моксифлоксацин
На фоне сахарного диабета, нейтропении	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> Анаэробы + Грибы: <i>Rhizopus spp.</i> <i>Mucor spp.</i> <i>Aspergillus</i>	Амоксициллин/ клавуланат +Амфотерицин В	Цефуроксим Левифлоксацин, моксифлоксацин При аллергии на β-лактамы: азитромицин, кларитромицин
	Необходимо бактериологическое исследование		

НОЗОКОМИАЛЬНЫЙ СИНОСИТ

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
На фоне ИВЛ, задней тампонады носа	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	ЦС III-IV ± АГ	Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам ФХ Имипенем, меропенем Все ± АГ
Обязательна пункция синуса. Необходимо бактериологическое исследование			

ФУРУНКУЛ НОСА

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>S. aureus</i>	Дефалексин Оксациллин	Цефадроксил Линкозамид Фузидиевая кислота Ко-тримоксазол
Риск развития флегматита вен лица		

ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

ОСТРЫЙ БРОНХИТ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Дети < 5 лет (бронхиолит)	Вирусы: РСВ, парагриппа, аденовирус и др.	Антибиотики, как правило, не назначают, если нет сопутствующей пневмонии, острого среднего отита или синусита. Антибиотики также показаны при отсутствии клинического улучшения в течение 1 нед, если в зеве отмечен сплошной рост <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> или <i>H. influenzae</i>	

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Подростки и взрослые с острым трахеобронхитом	Вирусы (см. выше) <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>B. pertussis</i>	Антибиотики, как правило, не назначают. Исключение могут составлять пациенты с плохим самочувствием, частым продуктивным кашлем в дневное время, лица старше 55 лет	

ОБОСТРЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Взрослые, включая курильщиков	Вирусы <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин Амоксициллин/ клавуланат	Цефуроксим Азитромицин, кларитромицин Левифлоксацин, моксифлоксацин Доксициклин
Антибиотики целесообразно назначать при наличии кашля, одышки, гнойной мокроты и увеличении ее объема			

ПНЕВМОНИЯ У ДЕТЕЙ

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Новорожденные < 5 дней	<i>E. coli</i> Стрептококки гр. В	Цефотаксим ± ампициллин	Ампициллин + АГ
Новорожденные ≥ 5 дней и до 6 мес	<i>L. monocytogenes</i> + <i>S. aureus</i> <i>C. trachomatis</i>	ЦС II-III	Оксациллин + АГ ± макролид
6 мес—5 лет	Вирусы <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	ЦС II-IV Амоксициллин/ клавуланат, ампициллин/сульбактам	Оксациллин + АГ

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
> 5 лет, на дому	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	Амоксициллин ± макролид	Амоксициллин/ клавуланат, ампициллин/сульбактам Макролид
> 5 лет, в стационаре	<i>C. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> Вирусы	Ампициллин Амоксициллин/ клавуланат, ампициллин/сульбактам Все ± макролид	ЦС II-IV Имипенем, меропенем Все ± макролид

ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Внебольничная пневмония			
На дому	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> Вирусы	Макролид Амоксициллин	Амоксициллин/ клавуланат, ампициллин/сульбактам Доксициклин Левифлоксацин, моксифлоксацин
В общей палате		Пенициллин, ампициллин + макролид	ЦС II-III + макролид Левифлоксацин, моксифлоксацин
В ОРИТ	+ <i>L. pneumophila</i>	Амоксициллин/ клавуланат, ампициллин/сульбактам ЦС III-IV + макролид Левифлоксацин, моксифлоксацин	Имипенем, меропенем ± макролид

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Нозокомиальная пневмония			
В общей палате	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Acinetobacter spp.</i> + <i>Pseudomonas spp.</i>	Амоксициллин/ клавуланат, ампициллин/сульбактам ЦС II-III	ФХ Имипенем, меропенем Цефоперазон/сульбактам Цефепим
В ОРИТ	<i>S. aureus</i> (реже) <i>Legionella spp.</i>	Имипенем, меропенем Цефепим	Цефоперазон/сульбактам Тикарциллин/клавуланат Пиперациллин/тазобактам
Респираторассоциированная пневмония			
Ранняя: ИВЛ < 5 дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	ЦС II-III Амоксициллин/ клавуланат, ампициллин/сульбактам	Цефепим Цефоперазон/сульбактам Левифлоксацин, моксифлоксацин Имипенем, меропенем
Поздняя: ИВЛ > 5 дней	<i>Pseudomonas spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i> (реже)	Цефтазидим, цефоперазон, цефепим Имипенем, меропенем Все ± АГ	ФХ Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам
Постгриппозная			
	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> (реже)	Оксациллин Цефазолин	Ванкомицин
При СПИДе			
	<i>P. carinii</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. tuberculosis</i> <i>Cryptococcus</i> <i>Histoplasma</i> и др.	Ко-тримоксазол + ампициллин + итраконазол, флуконазол	Пентамидин + ЦС II-III, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам

АСПИРАЦИЯ (АСПИРАЦИОННЫЙ ПНЕВМОНИТ, СИНДРОМ МЕНДЕЛЬСОНА)

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Аспирация желудочного содержимого на фоне кишечной непроходимости, при приеме антацидов или антисекреторных препаратов	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i>	ЦС III-IV	Левифлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам

АСПИРАЦИОННАЯ ПНЕВМОНИЯ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
У пожилых, на фоне дисфагии или дисмоторики ЖКТ	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	
Внебольничного происхождения	Редко — анаэробы	Цефтриаксон, цефотаксим	Левифлоксацин, моксифлоксацин
Из отделений длительного пребывания		Цефтазидим, цефоперазон, цефепим	Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам
Тяжелые заболевания пародонта, зловонная мокрота, алкоголизм		ЦС III-IV + метронидазол, линкозамид Цефоперазон/сульбактам	Левифлоксацин, моксифлоксацин Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, ФХ + метронидазол, линкозамид

АБСЦЕСС ЛЕГКОГО

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Цефоперазон/сульбактам	Имипенем, меропенем Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам Линкозамид + АГ
Длительность терапии	3-4 нед и более	

ЭМПИЕМА ПЛЕВРЫ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Новорожденные	Стрептококки гр. В <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> и др. <i>K. pneumoniae</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	ЦС II-III + метронидазол Линкозамид Имипенем
Дети < 5 лет	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	ЦС II-IV Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	Оксациллин Ванкомицин Линкозамид
Дети > 5 лет и взрослые: острая постпневмоническая	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i>	ЦС II-IV	Линкозамид Ванкомицин
	<i>S. aureus</i>	Оксациллин Цефазодин	Линкозамид Фузидиевая кислота Ванкомицин Линезолид Ко-тримоксазол
	<i>H. influenzae</i>	ЦС III-IV	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам ФХ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
подострая хроническая	Анаэробные стрептококки <i>Bacteroides spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	Линкозамид + АГ, ЦС III-IV Имипенем, меропенем Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам

КОКЛЮШ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>B. pertussis</i>	Эритромицин	Ко-тримоксазол

МУКОВИСЦИДОЗ

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Обострение легочной формы	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>B. cepacia</i> <i>S. maltophilia</i> В начале заболевания может выделяться <i>S. aureus</i> , соответственно, терапия для PRSA (оксациллин, цефазолин), а для MRSA (ванкомицин, линезолид)	АГ + (пиперациллин, цефтазидим, цефоперазон или цефепим) Ко-тримоксазол Тикарциллин/клавуланат	Ципрофлоксацин Имипенем, меропенем Ципрофлоксацин Хлорамфеникол

ИНФЕКЦИИ ГЛАЗ

БЛЕФАРИТ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>S. aureus</i>	Эритромицин или хлорамфеникол (глазная мазь)	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Оксациллин
При абсцедировании антибиотики вводить системно		

ОРБИТАЛЬНЫЙ ЦЕЛЛЮЛИТ (ФЛЕГМОНА ГЛАЗНИЦЫ)

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Взрослые	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Оксациллин Цефазолин	ЦС II-IV + АГ Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам
Дети	+ <i>H. influenzae</i>	ЦС II-IV	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Ко-тримоксазол + АГ

КОНЬЮНКТИВИТ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Острый конъюнктивит с включениями Трахома	Аденовирус <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i>	Неомицин + полимиксин (местно)	Триметоприм + полимиксин В (местно) Сульфациетамид (местно)
	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i>	Цефтриаксон Макролид	ФХ Тетрациклины
	<i>C. trachomatis</i>	Тетрациклины	Азитромицин, эритромицин

КОНЬЮНКТИВИТ НОВОРОЖДЕННЫХ

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Появление в 1-й день жизни	Химический	Не назначаются	
Появление на 2-5-й день жизни	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>S. aureus</i>	Цефотаксим	Ампициллин/ сульбактам
Появление на 5-10-й день жизни	<i>C. trachomatis</i>	Спирамицин Мидекамицин	Азитромицин

ДАКРИОЦИСТИТ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> (дети)	Пенициллин Оксациллин	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Цефазолин Ко-тримоксазол

ЭНДОФТАЛЬМИТ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Включая послеоперационный	<i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas spp.</i> Анаэробы Грибы	Интравитреально: цефазолин + гентамицин Парабульбарно: цефазолин + гентамицин Системно: цефазолин + гентамицин, ФХ	Интравитреально: имипенем, цефтазидим
Наркоманы (в/в)	<i>B. cereus</i>	Интравитреально: цефазолин + гентамицин Системно: клиндамицин	

КЕРАТИТ

Основные возбудители	Местно	Субконъюнктивально	Системно
Грам (+) кокки	Цефазолин, ФХ	Цефазолин	Цефазолин, ФХ
Грам (-) палочки	АГ, ФХ	АГ	АГ, ФХ
Грибы	Натамицин	Миконазол	Не назначаются
Вирус простого герпеса	Ацикловир	Не назначаются	Ацикловир, валацикловир
Акантамеба (у пациентов с контактными линзами)	Неомицин, полимиксин М, грамицидин, клотримазол	Не назначаются	Не назначаются
Неизвестен	Цефазолин + АГ	Цефазолин + АГ	Цефазолин + АГ

ИНФЕКЦИИ ПОЛОСТИ РТА

АНГИНА СИМАНОВСКОГО—ВЕНСАНА

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
Анаэробы + спирохеты	Пенициллин, феноксиметилпенициллин	Тетрациклин Макролид + метронидазол

БУККАЛЬНЫЙ ЦЕЛЛЮЛИТ

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Дети < 5 лет	<i>H. influenzae</i> , тип b	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам ЦС II-III	Хлорамфеникол

ФЛЕГМОНА ДНА ПОЛОСТИ РТА (АНГИНА ЛЮДВИГА)

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
Полимикробная: Streptococcus spp. Анаэробы E. coli Обязательно госпитализация. Риск развития медиастинита	ИЗП Цефоперазон/ сульбактам	Пенициллин + метронидазол, линкосамид Имипенем, меропенем

ГИНГИВИТ ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКИЙ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
Спирохеты <i>P. intermedia</i> <i>P. gingivalis</i> Удаление некротизированных тканей. Полоскание полости рта антисептиками	Феноксиметилпенициллин	Амоксициллин/клавуланат Линкозамид

ПЕРИОДОНТИТ

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Периодонтит у пациентов с нейтропенией	Анаэробы: <i>Porphyromonas</i> spp. <i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>C. micros</i> <i>Fusobacterium</i> spp.	Доксициклин Амоксициллин/клавуланат Цефоперазон/сульбактам ± АГ	Спирамицин + метронидазол Цефуроксим + метронидазол Пиперациллин/тазобактам Имипенем, меропенем Все ± АГ
Курс не менее 10 дней			

ОСТЕОМИЕЛИТ ЧЕЛЮСТИ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>S. aureus</i> Анаэробы Редко — актино- мицеты	Оксациллин Цефазолин	Амоксициллин/клавуланат, ам- пициллин/сульбактам Цефуросим Линкозамид Курс не менее 4 нед

ПАРОТИТ ГНОЙНЫЙ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат, ам- пициллин/сульбактам	ЦС I-II Линкозамид
Для подавления саливации назначают пилокарпин		

ИНФЕКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

ЭРАДИКАЦИЯ *H. pylori*

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Показания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; МАLТома***; атрофический гастрит; резекция желудка по поводу рака у ближайших родственников	<i>H. pylori</i>	Кларитромицин + амоксициллин + ИПП* Курс — 7-10 дней	Амоксициллин + метронидазол + ИПП* или РВЦ** Терапия 2-й линии: ИПП* или РВЦ** + метронидазол + тетрациклин

*Ингибитор протонной помпы.

**Ранитидин висмут цитрат.

***Опухоль, развившаяся из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками.

ДИВЕРТИКУЛИТ

Этиология	Препараты	
	Выбора	Альтернативные
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Bacteroides spp.</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	ЦС III-IV, ФХ + метронидазол Цефоперазон/сульбактам Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам Имипенем, меропенем Линкозамид + АГ

ПЕРИТОНИТ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Первичный (нефротический или цирротический) Вторичный (после перфорации кишечника) внебольничный	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	Ампициллин + АГ ЦС II-IV
нозокомиальный	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	ЦС III-IV, ФХ + метронидазол Цефоперазон/сульбактам Ампициллин + АГ + метронидазол Имипенем, меропенем
Связанный с хроническим перитонеальным диализом	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Candida spp.</i>	ЦС III-IV, ФХ + метронидазол Цефоперазон/сульбактам Имипенем, меропенем Все ± флуконазол	Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам Все ± амфотерицин В
	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> Грам (-) палочки	Ванкомицин + цефтазидим, цефоперазон, цефепим	Ванкомицин + АГ

ПЕРИРЕКТАЛЬНЫЙ АБСЦЕСС

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Bacteroides spp.	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	ЦС III-IV, ФХ + метронидазол, линкозамид Имипенем, меропенем Цефоперазон/сульбактам

ИНФЕКЦИИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Холангит, билиарный сепсис	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Анаэробы: Bacteroides spp. Clostridium spp.	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам ЦС III-IV + метронидазол	Цефоперазон/сульбактам Имипенем, меропенем Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам
Абсцесс печени	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Bacteroides spp. Entamoeba histolytica	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам ЦС III-IV + метронидазол	Цефоперазон/сульбактам Ампициллин + АГ + метронидазол Имипенем, меропенем

ИНФЕКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Острый панкреатит	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Анаэробы: Bacteroides spp. Clostridium spp.	Имипенем	ЦС III-IV, ФХ + метронидазол Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Цефоперазон/сульбактам

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Абсцесс поджелудочной железы	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>E. histolytica</i>	Имипенем	ЦС III-IV, ФХ + метронидазол Цефоперазон/ сульбактам Ампициллин + АГ + метронидазол
Продолжительность терапии 2-4 нед			

АБСЦЕСС СЕЛЕЗЕНКИ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>Streptococcus spp.</i> <i>S. aureus</i> <i>Salmonella spp.</i> Анаэробы; <i>Bacteroides spp.</i>	Амоксициллин/ клавуланат, ампициллин/сульбактам	ЦС III-IV + метронидазол Линкозамид + АГ Имипенем, меропенем

БРЮШНОЙ ТИФ, САЛЬМОНЕЛЛЕЗ (ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ФОРМА)

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Взрослые	<i>S. typhi</i> <i>S. choleraesuis</i> Другие сальмонеллы	ФХ	ЦС III Хлорамфеникол Ампициллин Ко-тримоксазол
Дети		ЦС III	Ампициллин Ко-тримоксазол Хлорамфеникол

НЕКРОТИЧЕСКИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Недоношенные новорожденные	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Staphylococcus spp.</i> Вирусы Грибы	ЦС III + АГ + метронидазол	ПН-АС + АГ

АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>C. difficile</i> (токсин А)	Метронидазол (внутрь)	Ванкомицин (внутрь)

ДИАРЕЯ ПУТЕШЕСТВЕННИКОВ

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Взрослые	<i>C. jejuni</i> <i>E. coli</i> : (энтеротоксигенная, энтероинвазивная и др.) <i>Shigella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Plesiomonas spp.</i> <i>V. cholerae</i> <i>Cryptosporidium spp.</i>	ФХ	Ко-тримоксазол Доксициклин
Дети	Те же Антибиотики назначаются эмпирически без культурального исследования образцов стула	Ко-тримоксазол Эритромицин (при <i>C. jejuni</i>)	Налидиксовая кислота

КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ИММУНОДЕФИЦИТА

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Взрослые	<i>Shigella spp.</i>	ФХ	ЦС III
Дети		Налидиксовая кислота	ЦС III, азитромицин
Взрослые	Нетиφοидные штаммы <i>Salmonella spp.</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>E. coli</i> (O:157) энтерогеморрагические <i>Aeromonas spp.</i> <i>Plesiomonas spp.</i> <i>Yersinia spp.</i> <i>V. cholerae</i> O1 или O139 <i>G. lamblia</i> <i>Cryptosporidium spp.</i> <i>Isospora spp.</i> <i>Cyclospora spp.</i> <i>E. histolytica</i> <i>Mycrosporidium spp.</i>	ФХ	Ко-тримоксазол
Дети		ЦС III	Ко-тримоксазол
		Эритромицин	
		Роль антибиотиков остается невыясненной, следует избегать их применения	
		ФХ	Ко-тримоксазол
		Назначение антибиотиков обычно не требуется; при тяжелом течении терапия доксициклином, АГ, ко-тримоксазолом или ФХ	
		Доксициклин	ФХ
		Метронидазол	
		Паромомицин	
		Ко-тримоксазол	
	Ко-тримоксазол		
	Метронидазол + йодохинол, паромомицин		
	Не разработано		

КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Взрослые	<i>Shigella spp.</i>	ФХ	ЦС III

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Дети	<p>Нетифоидные штаммы <i>Salmonella spp.</i></p> <p><i>Campylobacter spp.</i></p> <p><i>E. coli</i> (O:157) энтерогеморрагические</p> <p><i>Aeromonas spp.</i></p> <p><i>Plesiomonas spp.</i></p> <p><i>Yersinia spp.</i></p> <p><i>V. cholerae</i> O1 или O139</p> <p><i>G. lambia</i></p> <p><i>Cryptosporidium spp.</i></p> <p><i>Isospora spp.</i></p> <p><i>Cyclospora spp.</i></p> <p><i>Mycrosporidium spp.</i></p> <p><i>E. histolytica</i></p>	Налидиксовая кислота	ЦС III, азитромицин
Взрослые		ФХ	Ко-тримоксазол
Дети		ЦС III	Ко-тримоксазол
		Эритромицин	Эритромицин
		Роль антибиотиков остается невыясненной, следует избегать их применения	
		ФХ	Ко-тримоксазол
		Назначение антибиотиков обычно не требуется; при тяжелом течении — доксициклин, АГ, ко-тримоксазол и ФХ	
		Доксициклин	ФХ
		Метронидазол	Фуразолидон
		Паромомицин	Спирамицин
	Ко-тримоксазол, пириметамин/сульфадоксин		
	Ко-тримоксазол		
	Албендазол		
	Метронидазол + йодохинол, паромомицин		
	Терапия проводится только после микробиологического исследования		
При СПИДе	<p><i>P. carinii</i></p> <p><i>S. pneumoniae</i></p> <p><i>H. influenzae</i></p> <p><i>M. tuberculosis</i></p> <p>Криптококки</p> <p>Гистоплазмы</p> <p>ЦМВ</p> <p>Изоспоры</p> <p>Микроспоридии</p>	Терапия проводится только после микробиологического исследования	

ИНФЕКЦИИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

ЦИСТИТ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Острый неосложненный	<i>E. coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. saprophyticus</i>	ФХ	Фосфомицин третамол Нитрофурантоин Ко-тримоксазол
Группа риска по ИППП	<i>C. trachomatis</i>	Доксициклин	Макролид
Рецидивирующий (> 3 обострений в год)	<i>E. coli</i>	После излечения профилактический прием на ночь нитрофурантоина, ко-тримоксазола	
У беременных	<i>E. coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. saprophyticus</i>	Амоксициллин Фосфомицин третамол	Нитрофурантоин

ПЕРИНЕФРАЛЬНЫЙ АБСЦЕСС

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Как осложнение стафилококковой бактериемии	<i>S. aureus</i>	Оксациллин Цефазолин	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Ванкомицин
Как осложнение пиелонефрита	<i>Enterobacteriaceae</i> (чаще <i>E. coli</i>)	ФХ Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам ЦС III-IV	Имипенем, меропенем Цефоперазон/сульбактам АГ

ПИЕЛОНЕФРИТ

Особенности пациентов и патология	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Острый неосложненный, не-септический	<i>E. coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	ФХ (внутри)	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, Цефуроксим, цефтибутен
Септический		ФХ Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам ЦС III-IV	Имипенем, меропенем Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам АГ
Осложненная инфекция МВП (после катетеризации, обструкции; рефлюкс, азотемия, трансплантат и др.)	<i>E. coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>S. saprophyticus</i>	ФХ Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам ЦС III-IV Все ± АГ	Имипенем, меропенем Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам
У беременных	<i>E. coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	ЦС II-III	Амоксициллин/клавуланат АГ

ИНФЕКЦИИ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Цервицит	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i>	Цефтриаксон Макролид Доксициклин	ФХ Спектиномицин Офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Септический аборт, амнионит, эндометрит (после родов, кесарева сечения)	Полимикробная: <i>Enterobacteriaceae</i> Стрептококки гр. В <i>Bacteroides spp.</i> <i>C. trachomatis</i>	ЦС III-IV + метронидазол Цефоперазон/сульбактам Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	Цефоперазон/сульбактам ФХ, АГ + метронидазол, линкозамид Имипенем, меропенем
Воспалительные заболевания органов малого таза (сальпингит, tuboовариальный абсцесс и др.)	Полимикробная: <i>C. trachomatis</i> <i>N. gonorrhoeae</i> + <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Bacteroides spp.</i>	Офлоксацин + метронидазол Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам + доксициклин, макролид	ЦС III-IV + доксициклин, макролид + метронидазол Цефоперазон/сульбактам + макролид, доксициклин ФХ + метронидазол + макролид, доксициклин Моксифлоксацин Клиндамицин + АГ

ВАГИНИТ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>Candida spp.</i>	Клотримазол или другой имидазол (местно) Флуконазол (внутрь)	Нистатин (местно) Натамицин (местно)
<i>T. vaginalis</i>	Метронидазол	Тинидазол

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
Полимикробная: <i>G. vaginalis</i> <i>Bacteroides spp.</i> (но не <i>B. fragilis</i>) <i>Peptostreptococcus spp.</i>	Метронидазол (внутрь, местно)	Клиндамицин (местно)

УРЕТРИТ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Гонорейный	<i>N. gonorrhoeae</i>	Цефтриаксон	ФХ Спектиномицин
Постгонорейный или негонорейный	<i>C. trachomatis</i> <i>T. vaginalis</i> <i>H. simplex</i> <i>U. urealyticum</i>	Макролид Доксициклин Все ± метронидазол	Офлоксацин ± метронидазол

БАЛАНИТ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>Candida spp.</i> Стрептококки гр. В <i>G. vaginalis</i>	Промывание раствором антисептика Личная гигиена	

ПРОСТАТИТ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Острый	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>S. aureus</i>	ЦС II-IV ± АГ ФХ	Амоксициллин/ клавуланат, ампициллин/сульбактам Имипенем, меропенем Ко-тримоксазол
Хронический	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterococcus spp.</i> Анаэробы <i>C. seminale</i>	ФХ	Ко-тримоксазол Доксициклин

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
		Длительность терапии не менее 4 нед	

ЭПИДИДИМООРХИТ

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
До 35 лет	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i>	Цефтриаксон + доксициклин ФХ + доксициклин	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам + доксициклин, макролид
После 35 лет	<i>Enterobacteriaceae</i>	Цефтриаксон и ФХ можно применять 1 дозой, как при гонорее. Курс доксициклина, макролидов — 10-14 дней ФХ	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам ЦС III Ко-тримоксазол

СИФИЛИС

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Ранний: первичный, вторичный, латентный < 1 года Продолжительность > 1 года Нейросифилис При СПИДе	<i>T. pallidum</i>	Бензатин бензилпенициллин Бензатин бензилпенициллин Пенициллин Пенициллин	Доксициклин Эритромицин Цефтриаксон Доксициклин Хлорамфеникол Цефтриаксон

МЯГКИЙ ШАНКР

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>H. ducreyi</i>	Эритромицин Цефтриаксон	Ко-тримоксазол ФХ

ВЕНЕРИЧЕСКАЯ ЛИМФОГРАНУЛЕМА

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>C. trachomatis</i>	Доксициклин	Макролид

ПАХОВАЯ ГРАНУЛЕМА

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>C. granulomatis</i>	Доксициклин	Ко-тримоксазол

ИНФЕКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

МЕНИНГИТ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Новорожденные <1 мес	<i>Enterobacteriaceae</i> Стрептококки гр. В <i>L. monocytogenes</i>	Ампициллин + гентамицин	Ампициллин + цефотаксим
	Если в роддоме > 10 % штаммов <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> устойчивы к гентамицину, то применяется амикацин		
Дети от 3 мес до 7 лет	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	Цефтриаксон, цефотаксим	Ампициллин + хлорамфеникол

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Дети > 7 лет и взрослые до 50 лет Возраст > 50 лет, алкоголизм, другие тяжелые заболевания СПИД	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>L. monocytogenes</i> + <i>Enterobacteriaceae</i> <i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> + <i>Cryptococcus neoformans</i>	Пенициллин Ампициллин Пенициллин, ампициллин + цефтриаксон, цефотаксим, цефепим Амфотерицин В, флуконазол	Цефтриаксон, цефотаксим Хлорамфеникол АГ + ко-тримоксазол Меропенем
Как осложнение синусита (чаще фронтального)	<i>S. milleri</i> Анаэробы	Пенициллин + метронидазол	Цефотаксим, цефтриаксон + метронидазол Метронидазол Хлорамфеникол
После нейрохирургической операции или черепно-мозговой травмы	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Оксациллин + АГ	Ванкомицин + цефтазидим, цефепим, АГ Ко-тримоксазол + АГ Меропенем
Постоянная ликворея Вентрикулоперитонеальные шунты	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Дифтероиды</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Пенициллин Ванкомицин + ЦС III-IV*	Цефепим Хлорамфеникол Ципрофлоксацин, меропенем ± ванкомицин ± рифампицин

*Кроме цефоперазона.

АБСЦЕСС МОЗГА

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Первичный отогенный или неясной этиологии	Полимикробная: зеленящие стрептококки <i>Enterobacteriaceae</i> + Анаэробы: анаэробные стрептококки <i>Bacteroides spp.</i>	Пенициллин + ЦС III-IV* + метронидазол	Хлорамфеникол + АГ Меропенем
Первичный из параназальных синуситов	Анаэробы <i>Streptococcus spp.</i> <i>H. influenzae</i>	ЦС III-IV* + метронидазол	Пенициллин, ампициллин + метронидазол Хлорамфеникол + АГ Меропенем
На фоне эндокардита	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus spp.</i>	Оксациллин ± АГ	Ванкомицин Рифампицин
Послеоперационный	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Оксациллин + ЦС III-IV* ± рифампицин	Ванкомицин + АГ + рифампицин Меропенем + ванкомицин
Посттравматический	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Оксациллин + ЦС III-IV* ± рифампицин	Ванкомицин + АГ ± рифампицин Меропенем + ванкомицин
СПИД	<i>T. gondii</i> <i>Cladophialophora bantian</i> <i>Ramichloridium mackenziei</i> <i>Dactylaria gallopava</i>	Сульфадиазин, сульфадимидин + пириметамин Если возможно, хирургическое лечение. Амфотерицин В + итраконазол, флуконазол	Клиндамицин + пириметамин

*Кроме цефоперазона.

СУБДУРАЛЬНАЯ ЭМПИЕМА

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Дети < 5 лет Дети > 5 лет и взрослые	У 60-90 % является осложнением синусита или среднего отита. Хирургическое лечение.	См. менингит См. абсцесс мозга	

ИНФЕКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Без врожденной патологии сердца	Зеленящие стрептококки <i>Enterococcus spp.</i>	Пенициллин, ампициллин + гентамицин	Цефтриаксон + нетилимидин Ванкомицин
Сердечная недостаточность, появление новых клапанных шумов, выраженная интоксикация, сопутствующая пневмония или менингит	<i>S. aureus</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i>	Обычно длительность терапии 4 нед. При применении цефтриаксона в сочетании с нетилимидином — 2 нед	
		Оксациллин + гентамицин	Цефазолин, ванкомицин + гентамицин
Наркоманы (в/в)	<i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i>	Оксациллин + гентамицин, амикацин	Цефоперазон/сульбактам Цефтазидим, цефепим Имипенем, меропенем Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам Все ± АГ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Искусственные клапаны	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Дифтероиды	Оксациллин + рифампицин + гентамицин	Ванкомицин + рифампицин ± ЦС III-IV, АГ

ГНОЙНЫЙ ПЕРИКАРДИТ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Оксациллин Цефазолин Все + АГ	Амоксициллин/клавулат, ампициллин/сульбактам Имипенем, меропенем

МЕДИАСТИНИТ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Streptococcus spp.</i> Анаэробы	ИЗП ЦС III-IV + метронидазол	Имипенем, меропенем ФХ + метронидазол Цефоперазон/сульбактам

ТРОМБОЗ КАВЕРНОЗНОГО СИНУСА

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i> <i>Aspergillus Mucor</i> <i>Rhizopus</i>	Оксациллин + ЦС III-IV	Имипенем, меропенем Ванкомицин

СЕПТИЧЕСКИЙ ТРОМБОФЛЕБИТ

Особенности пациентов и патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Связанный с венозными катетерами, инфузиями, без ожогов, без нейтропении С ожогами, с нейтропенией	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	Оксациллин Цефазолин	Ванкомицин Линезолид
	+ <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Aspergillus</i> +	Оксациллин + ЦС III-IV, ФХ	Ванкомицин, линезолид + имипенем, меропенем, ИЗП Цефоперазон/ сульбактам
Парентеральная гипералиментация	<i>Candida spp.</i>	Все ± амфотерицин В, кетоконазол, флуконазол	
Тазовый, после родов или после аборта	<i>Bacteroides spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i>	ИЗП	ЦС III-IV, ФХ + метронидазол, линкозамид Имипенем, меропенем Цефоперазон/ сульбактам Линкозамид + АГ

СЕПСИС

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Новорожденные: возраст <7 дней	Стрептококки гр. В <i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i> <i>L. monocytogenes</i> + <i>H. influenzae</i>	Цефотаксим + АГ, ампициллин	Ампициллин + АГ Имипенем
возраст >7 дней			

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Дети	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	ЦС II-IV	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Имипенем, меропенем
Взрослые	Грам(+) кокки Грам(-) бактерии <i>Bacteroides spp.</i>	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам ЦС III-IV + метронидазол, линкосамид	Оксациллин + АГ + метронидазол Ампициллин + АГ + линкозамид ФХ + линкозамид, метронидазол Цефоперазон/сульбактам Имипенем, меропенем

СИНДРОМ ТОКСИЧЕСКОГО ШОКА

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Раны, абсцессы, вагинальные тампоны и др.	<i>S. aureus</i>	Оксациллин	Цефазолин Ванкомицин

НЕЙТРОПЕНИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Дети и взрослые	<i>Staphylococcus spp.</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas spp.</i> Зеленящие стрептококки Грибы	Оксациллин + ЦС III-IV, АГ Ванкомицин + ЦС III-IV, ИЗП ± АГ ± Флуконазол	Имипенем, меропенем Цефоперазон/сульбактам Амоксициллин/клавуланат + цiproфлоксацин ± амфотерицин В

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Наркоманы (в/в)	<i>P. aeruginosa</i> <i>Staphylococcus spp.</i>	Цефтазидим, цефоперазон, цефепим : Все + ванкомицин, оксациллин	Имипенем, меропенем, ФХ ± ванкомицин, линезолид

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЗООНОЗЫ

БОЛЕЗНЬ ЛАЙМА (КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ)

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Осложнения со стороны сердца или ЦНС	<i>B. burgdorferi</i>	Амоксициллин, доксициллин, цефтриаксон	Пенициллин, цефотаксим, азитромицин
		Цефтриаксон	Пенициллин

БРУЦЕЛЛЕЗ

Особенности пациентов	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Дети < 8 лет	<i>Brucella spp.</i>	Ко-тримоксазол + гентамицин	Доксициклин + рифампицин
Дети > 8 лет и взрослые		Доксициклин + гентамицин, стрептомицин	Ко-тримоксазол, ФХ + гентамицин

ВОЗВРАТНЫЙ ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ТИФ (ВШИНЫЙ)

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>B. recurrentis</i>	Тетрациклины	Эритромицин, пенициллин

ЛЕПТОСПИРОЗ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>L. interrogans</i>	Пенициллин	Доксициклин

СИБИРСКАЯ ЯЗВА

Этиология	Препараты	
	вВыбора	альтернативные
<i>B. anthracis</i>	Ципрофлоксацин	Бензилпенициллин, доксициклин, офлоксацин, левофлоксацин

ТУЛЯРЕМИЯ

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>F. tularensis</i>	Стрептомицин, гентамицин	Тетрациклин, хлорамфеникол

ЧУМА

Этиология	Препараты	
	выбора	альтернативные
<i>Y. pestis</i>	Стрептомицин, гентамицин	Тетрациклин Хлорамфеникол Гентамицин

РИККЕТСИОЗЫ

Особенности патологии	Этиология	Препараты	
		выбора	альтернативные
Сыпной тиф Ку-лихорадка	<i>Rickettsia spp.</i> <i>S. burnetii</i>	Тетрациклины	Хлорамфеникол Эритромицин

Примечание. Через запятую в таблицах приведены альтернативные препараты со сходным спектром антимикробной активности, имеющим значение при данной нозологической форме.

Сокращения, используемые в таблицах

АГ — аминогликозиды; ИЗП — ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам); ПН-АС — пенициллины с антисинегнойной активностью (азлоциллин, пиперациллин); ФХ — фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин и др.); ЦС — цефалоспорины; ЦС I — цефалоспорины I поколения (цефазолин); ЦС II — цефалоспорины II поколения (цефуроксим); ЦС III — цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон); ЦС IV — цефалоспорины IV поколения (цефепим).

Источник: *Страчунский Л. С., Козлов С. Н.* «Современная антимикробная химиотерапия»: Руководство для врачей. — М.: Боргес, 2002. — 436 с.

**ДОЗИРОВАНИЕ АНТИИНФЕКЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ
У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ И ПЕЧЕНОЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	> 50 мл/мин	10-50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Пенициллины				
Азлоциллин	100 % каждые 4-6 ч	100 % каждые 6-8 ч	100 % каждые 8-12 ч	—
Амоксициллин	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 8-12 ч	100 % каждые 24 ч	—
Амоксициллин/клавуланат	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 8-12 ч	100 % каждые 24 ч	—
Ампициллин	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6-12 ч	100 % каждые 12-24 ч	—
Ампициллин/сульбактам	100 % каждые 6-8 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 24-48 ч	—
Бензилпенициллин	100 % каждые 4-6 ч	75 % каждые 4-6 ч	20-50 % каждые 4-6 ч	—
Карбенициллин	100 % каждые 4-6 ч	75 % каждые 6-8 ч	50 % каждые 8 ч	—
Оксациллин	100 % каждые 4-6 ч	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	—
Пиперациллин	100 % каждые 4-6 ч	100 % каждые 6-8 ч	100 % каждые 12 ч	—
Пиперациллин/тазобактам	100 % каждые 6 ч	60-70% каждые 6 ч	60-70 % каждые 8 ч	—
Тикарциллин/клавуланат	100 % каждые 4 ч	60-70 % каждые 4-8 ч	60-70 % каждые 12 ч	—
Феноксиметилпенициллин	100% каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	—
Цефалоспорины				
Цефадроксил	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12-24 ч	100 % каждые 24-48 ч	—

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	> 50 мл/мин	10-50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Цефазолин	100 % каждые 8 ч	50-100 % каждые 8-12 ч	50 % каждые 18-24 ч	—
Цефаклор	100 % каждые 8 ч	50-100 % каждые 8 ч	50 % каждые 8 ч	—
Цефалексин	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	—
Цефепим	100% каждые 12 ч	100 % каждые 16-24 ч	100 % каждые 24-48 ч	—
Цефиксим	100 % каждые 12 ч	75 % каждые 12 ч	50 % каждые 12 ч	—
Цефоперазон	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	+
Цефоперазон/сульбактам	100 % каждые 12 ч	50 % каждые 12 ч	25 % каждые 12 ч	+
Цефотаксим	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 8-12 ч	100 % каждые 24 ч	—
Цефтазидим	100 % каждые 8-12 ч	50-75 % каждые 12-24 ч	25-50 % каждые 24-48 ч	—
Цефтибутен	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 48 ч	50-100 % каждые 48-96 ч	—
Цефтриаксон	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	—
Цефуроксим	100 % каждые 8 ч	50-100 % каждые 12 ч	50 % каждые 24 ч	—
Карбапенемы				
Имипенем	100 % каждые 6 ч	50 % каждые 8-12 ч	25-50 % каждые 12 ч	—
Меропенем	100 % каждые 6 ч	50 % каждые 12 ч	50 % каждые 24 ч	—
Монобактамы				
Азтреонам	100 % каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза 100 %, затем 50 % нагрузочной дозы каждые 6-12 ч	Нагрузочная доза 50 %, затем 25 % нагрузочной дозы каждые 6-12 ч	+
Макролиды и азалиды				
Азитромицин	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	+

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	> 50 мл/мин	10-50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Джозамицин	100 % каждые 8-12 ч	100 % каждые 8-12 ч	100 % каждые 8-12 ч	+
Кларитромицин	100 % каждые 12 ч	75 % каждые 12 ч	50 % каждые 12 ч	+
Мидекамицин	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 8 ч	+
Рокситромицин	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	+
Спирамицин	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	Не применяется
Эритромицин	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	50-75 % каждые 6 ч	
Аминогликозиды				
Амикацин	Нагрузочная доза, затем 50-90 % нагрузочной дозы каждые 12-24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-50 % нагрузочной дозы каждые 24-72 ч	Нагрузочная доза, затем 10 % нагрузочной дозы каждые 72-96 ч	-
Гентамицин	Нагрузочная доза, затем 80-90 % нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 35-80 % нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60-90 % каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-35 % нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20-60 % каждые 24 ч	-
Канамицин	Нагрузочная доза, затем 80-100 % нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 35-80 % нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60-90 % каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-35 % нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20-60 % каждые 24 ч	-

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	> 50 мл/мин	10-50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Нетилмицин	Нагрузочная доза, затем 55-80 % нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 15-50 % нагрузочной дозы каждые 12 ч	Нагрузочная доза, затем 10 % нагрузочной дозы каждые 24-48 ч	—
Стрептомицин	Нагрузочная доза, затем 80-90 % нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 35-80 % нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60-90 % каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-35 % нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20-60 % каждые 24 ч	—
Тобрамицин	Нагрузочная доза, затем 80-90 % нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 35-80 % нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60-90 % каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-35 % нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20-60 % каждые 24-48 ч	—
Тетрациклины				
Доксициклин	100 % в первый день каждые 12 ч, затем каждые 24 ч	100 % в первый день каждые 12 ч, затем каждые 24 ч	100 % в первый день каждые 12 ч, затем каждые 24 ч	Не применяется
Тетрациклин	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 12-24 ч	Не применяется	Не применяется
Хинолоны/Фторхинолоны				
Левифлоксацин	100 % каждые 12-24 ч	Нагрузочная доза, затем 50 % каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 25 % каждые 24 ч	—

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	> 50 мл/мин	10-50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Ломефлоксацин	100 % каждые 24 ч	Нагрузочная доза 100 %, затем 50 % нагрузочной дозы каждые 24 ч	Нагрузочная доза 100 %, затем 50 % нагрузочной дозы каждые 24 ч	—
Моксифлоксацин	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	+
Норфлоксацин	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12-24 ч	100 % каждые 24 ч	—
Офлоксацин	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 24 ч	50 % каждые 24 ч	—
Пефлоксацин	100 % каждые 12-24 ч	100 % каждые 12-24 ч	100 % каждые 12-24 ч	—
Спарфлоксацин	100 % в первый день, затем 50 % каждые 24 ч	100 % в первый день, затем 50 % каждые 48 ч	100 % в первый день, затем 50 % каждые 48 ч	—
Ципрофлоксацин	100 % каждые 12 ч	50-100 % каждые 12-18 ч	50 % каждые 18-24 ч	—
Гликопептиды				
Ванкомицин	> 80 мл/мин — 100 % каждые 6-12 ч, 50-80 мл/мин — 100 % 1 раз каждые 24-72 ч	100 % 1 раз каждые 3-7 дней	100 % 1 раз каждые 7-14 дней	—
Тейкопланин	> 60 мл/мин — 100 % каждые 24 ч. В диапазоне 40-60 мл/мин — 100 % каждые 24 ч в течение 4 дней, затем 50 % каждые 24 ч	< 40 мл/мин — 100 % каждые 24 ч в течение 4 дней, затем 30 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч в течение 4 дней, затем 30 % каждые 24 ч	—

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	> 50 мл/мин	10-50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Линкозамиды				
Клиндамицин	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	+
Линкомицин	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 12 ч	25-30 % каждые 12 ч	+
Оксазолидиноны				
Линезолид	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	+
Нитроимидазолы				
Метронидазол	100 % каждые 6-8 ч	100 % каждые 8 ч	50 % каждые 8-12 ч	+
Орнидазол	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	-
Секнидазол	100 % по схеме	100 % по схеме	50 % по схеме	+
Тинидазол	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	+
Нитрофураны				
Нитрофурантоин	100 % каждые 6 ч	Не применяется	Не применяется	Не применяется
Нифуроксазид	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	-
Нифурател	100 % каждые 8-12 ч	100 % каждые 8-12 ч	100 % каждые 12-24 ч	-
Фуразолидон	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	-
Полимиксины				
Полимиксин В	1-1.5 мг/кг каждые 24 ч	1-1.5 мг/кг каждые 48-72 ч	1 мг/кг каждые 5 дней	-
Препараты других групп				
Хлорамфеникол	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	+
Спектиномицин	100 % однократно	100 % однократно	100 % однократно	-

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	> 50 мл/мин	10-50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Сульфаниламиды и котримоксазол	100 %	50 %	Не применяются	Не применяются
Противотуберкулезные препараты				
Изониазид	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	Не применяется
Капреомицин	7-12.7 мг/кг каждые 24 ч	3.6-5.9 мг/кг каждые 24 ч или 7.2-11.7 мг/кг каждые 48 ч	1.3-2.4 мг/кг каждые 24 ч, или 2.6-4.9 мг/кг каждые 48 ч, или 3.9-7.3 мг/кг каждые 72 ч	—
Пиразинамид	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	Не применяется
Рифабутин	100 % каждые 12-24 ч	100 % каждые 12-24 ч	100 % каждые 12-24 ч	Не применяется
Рифампицин	100 % каждые 24 ч	50-100 % каждые 24 ч	50 % каждые 24 ч	Не применяется
Фтивазид	100 % каждые 12 ч	Не применяется	Не применяется	—
Этамбутол	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 36 ч	100 % каждые 48 ч	—
Этионамид	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	50 % каждые 12 ч	+
Противогрибковые препараты				
Амфотерицин В	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 36 ч	Не применяется
Гризеофульвин	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	Не применяется
Итраконазол	100 % каждые 12-24 ч	100 % каждые 12-24 ч	50-100 % каждые 12-24 ч	+

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	> 50 мл/мин	10-50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Кетоконазол	100 % каждые 12-24 ч	100 % каждые 12-24 ч	100 % каждые 12-24 ч	Не применяется
Натамицин	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	100 % каждые 6 ч	—
Нистатин	100 % каждые 6-8 ч	100% каждые 6-8 ч	100 % каждые 6-8 ч	—
Флуконазол	100 % каждые 24 ч	50 % каждые 24 ч	50 % каждые 24 ч	+
Противовирусные препараты				
Абакавир	100 % каждые 12 ч	Нет данных	Нет данных	+
Амантадин	100 % каждые 12-24 ч	100 % каждые 48-72 ч	100 % один раз в 7 дней	+
Ампренавир	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	+
Ацикловир	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 12-24 ч	50 % каждые 24 ч	—
Валацикло- вир	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 12-24 ч	50 % каждые 24 ч	+
Ганцикловир	100 % по схеме	25-50 % каждые 24 ч	25 % 3 раза в неделю	—
Диданозин	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24-48 ч	+
Зальцитабин	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 24 ч	+
Занамивир	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	—
Зидовудин	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 8 ч	50 % каждые 12 ч	+
Индинавир	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	+
Интерферон альфа	100 % по схеме	50-100 % по схеме	Не применяется	+
Ифавиренц	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	100 % каждые 24 ч	+
Ламивудин	100 % каждые 12 ч	75-100 % однократно	15-30 % однократно	—
Невирапин	100 % по схеме	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	> 50 мл/мин	10-50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Нельфина- вир	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	+
Озельтами- вир	100 % каждые 12 ч	50 % каждые 24 ч	Не применяется	-
Пегинтерферон альфа	100 % по схеме	50-100 % по схеме	Нет данных	Не применяется
Ремантадин	100 % по схеме	100 % по схеме	50 % по схеме	+
Рибавирин	100 % по схеме	100 % по схеме	50 % по схеме	-
Ритонавир	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	+
Саквинавир	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 8 ч	+
Ставудин	100 % каждые 12 ч	50 % каждые 12 ч	50 % каждые 24 ч	+
Фамцикло- вир	100 % каждые 8 ч	50-100 % каждые 12-48 ч	50 % каждые 48 ч	-
Фоскарнет	100 % каждые 8-12 ч	50 % каждые 12 ч	50 % каждые 24 ч	-
Фосфазид	100 % по схеме	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Противопрозоидные препараты				
Артемизинин и его производные	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	+
Галофантрин	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	+
Дегидроэметина дигидрохлорид	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	+
Меглюмина антимонат	100 % по схеме	Не применяется	Не применяется	Не применяется
Мефлохин	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	+
Паромомицин	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	-
Пириметамин	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	+

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина*			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени**
	> 50 мл/мин	10-50 мл/мин	< 10 мл/мин	
Пириметамин/сульфадоксин	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	+
Примахин	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	+
Прогуанил	100 % по схеме	100 % по схеме	50 % по схеме	+
Хинин	100 % каждые 8 ч	100 % каждые 8-12 ч	100 % каждые 24 ч	+
Хлорохин	100 % по схеме	100 % по схеме	50 % по схеме	+
Эметина гидрохлорид	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	Не применяется
Этофамид	100 % каждые 12 ч	50 % каждые 12 ч	50 % каждые 12-24 ч	-
Противогельминтные препараты				
Албендазол	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	100 % каждые 12 ч	+
Диэтилкарбамазин	100 % по схеме	50 % по схеме	Не применяется	-
Ивермектин	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	+
Левамизол	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	-
Мебендазол	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	Не применяется
Никлозамид	100 % по схеме	Не применяется	Не применяется	+
Пирантела памоат	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	+
Празиквантел	100 % по схеме	100 % по схеме	100 % по схеме	-

*Проценты указаны по отношению к разовой дозе.

**«+» — требуется коррекция дозы, при тяжелой печеночной недостаточности целесообразно воздержаться от применения препарата, «-» — изменение дозировки не требуется.

ФАРМАКОКИНЕТИКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Таблица 1. Фармакокинетика АБП

Название антибиотика	Доза (мг), способ применения	F, %	C _{max} , мг/л	T _{1/2} , ч	AUC, мг ч/л	Связь с белком, %	Объем распределения	Вывед. почками (п), желчью (ж) при в/м, %	Биотрансформация	T _{max} , ч
Пенициллины										
Азлоциллин	2000, в/в		352	1		20-40		п 20-40	8-50	
Амоксициллин	500, внутрь	80	16	1	29.2	17		п 50	10-20	2
Ампициллин	500, в/м		9	0.8	51.9	20-25		п 50	10-50	1
	500, внутрь	30-40	5.1	0.8	12.1	20			10-50	1-2
Бензилпенициллин	500 в/м		4.5	0.6	13.7	65		п 48	20-50	
Карбенициллин	1000, в/м		29.8	1.5	94.3	50-60		80	10-30	1
Клоксациллин	500, внутрь	50	7.3	0.8	14.3	95		п 30	40-50	
Оксациллин	500, в/м		6.5	0.8	8.8	90		п 42	40-50	0.5
	500, внутрь	30	2	0.6	3.6	90		п 20	40-50	0.5-1
Пиперациллин	1000, в/в		70.7	1	36	20-50		п 70-80	5	
Тикарциллин	750, в/м		24.1	1.2	71.9	45				0.5-1
Цефалоспорины I поколения										
Цефадроксил	500, внутрь	90	15.4	1.4	49.4	20		79-84	1	
Цефазолин				1.5		50		п 90	Нет	
Цефалексин	500, в/м	95	47.1	1.8	18.6	73-87		66-74	1	
Цефалоспорины II поколения										
Цефаклор	500, внутрь	50-95	5.3	0.8	7	25		п 70	5-15	
Цефамандол	1000, в/м		20.1	0.85	58	56-78		п 65-80	2	
Цефокситин	1000, в/м		125	0.5-0.8	56.3	65-79		п 80-90	5	
Цефуроксим	500, в/м		27.4	1.2-1.5	54.5	33-50		п > 90	5	
Цефуроксим аксетил	500, внутрь	Натощак 37, с пищей 52	6.3	1.2	18.9	50		п 50		
Цефалоспорины III поколения										
Цефиксим	400, внутрь	50	3.6	3.1	25.7	65		п 22-27		
Цефоперазон	1000, в/в		125.8	1.9-2.7	409	82-93		п 14-27	75	
Цефотаксим	500, в/м		15.4	1.1	31.4	30-51		п 55-65	30-50	
Цефподоксим проксетил	100, внутрь	30-50	1.34	1.9	7.8	40		п 44		
Цефтазидим	100, в/в		77.4	1.9	147.3	< 10		п 89	5	
Цефтибутен	200, внутрь	80	9.3	1.8-2	43.7	65-77		п 78		
Цефтриаксон	1000, в/в		161.2	6-8	1005	85-95		35-40		
Цефалоспорины IV поколения										
Цефепим	1000, в/в		74.9	2	153.7	20		п 75-90		
Карбапенемы										
Имипенем	1000, в/в		54.6	1	90.8	20		п 76		
Меропенем	1000, в/в		61.6	1	90.8	2		п 75		
Эртапенем	1000, в/в		160	4		60		> 80		
Монобактамы										
Азтреонам	1000, в/в		93.5	1.8	222	55-60		350-70	Нет	

Название антибиотика	Доза (мг), способ применения	F, %	C _{max} , мг/л	T _{1/2} , ч	AUC, мг ч/л	Связь с белком, %	Объем распределения	Вывед. почками (п), желчью (ж) при в/м, %	Биотрансформация	T _{max} , ч
Аминогликозиды										
Амикацин	500, в/в 500, в/м		20-30	2		4-5		п 95		0.5 1-1.5
Гентамицин	80, в/в		10	2		≤ 10		п 60-80-100		0.5-1
Канамицин	1000, в/м		15-20	3		≤ 10		30		1
Нетилмицин	80, в/в		10-15	2		≤ 10		> 80		0.5
Тобрамицин			10-12			≤ 10		80-90		1-1.5 в/м
Макролиды										
Азитромицин	Капс. 500 Капс. 250 Раствор 500 мг	37 100	0.38-41 0.24-0.26	48-96*	3.39-6.7		31	п 4.5. ж 50		2.7-3.2
Джозамицин	Таблетки 500 × 2 Растворимые таблетки		0.05-0.71 1.64±0.67	1.2	0.03-0.95	15 15		< 20		0.33-0.95 1.51 ± 0.69
Кларитромицин	Таблетки 500	55	2	5-7 5-7	19	65-75	243-266	п 30		
Мидекамицин	Таблетки 250		0.6-1	3-4	4-6			п 20		
Рокситромицин	Таблетки 0.15 × 2 р/с		5.34-10	8-14	53-132	92-96	31.2	п 7-10. ж 70-80		1.5-2
Спирамицин		33-39			8.5	10-25	383-660	п 4-14. ж 80		
Форма и доза Таблетки	1.0/2.0	10-69	1/ 1.6-3.1	5.5-8						
Эритромицин	45-60			1.2-3	5.8-18	74-90		п 2.5-4.5		
Форма и доза Стеарат	250 мг 500мг	0.2-0.8 2.4		1.6-3 1.9-3				15 ж 0.2-1.5***		2-3 2-4
Тетрациклины										
Тетрациклин	500	70	3.5	5-8		24-65		п 60		1-3
Доксициклин внутри в/в	200 200	93	3.0	14-18		90		п 42		2-3
			5-10				50			
Линкозамиды										
Клиндамицин фосфат в/в в/м	300 300		8.8-15	2.58	21.7			ж 3.6*		
Линкомицин капсулы	500	5-30	2-7			70-86		п 3-13, ж 80-96*, 30-40*		2-4
в/м	600		8-18					п 10-47*		0.5-2
в/в	600		18-22					п 13-72*		

Название антибиотика	Доза (мг), способ применения	F, %	C _{max} , мг/л	T _{1/2} , ч	AUC, мг ч/л	Связь с белком, %	Объем распределения	Вывед. почками (п), желчью (ж) при в/м, %	Биотрансформация	T _{max} , ч
Гликопептиды										
Ванкомицин	1000		25-40	6-8		55	0.5-0.8	п 90-100	< 1	
Тейкопланин	400			40-120		99	40-120	п 80	< 5	
в/м	6 мг/кг		12							
в/в	6 мг/кг		50							
Оксазолидиноны										
Линезолид				4.5-5.5		31			H+	1-2
Фторхинолоны										
Левифлоксацин	500	100	5.2-6.2	7-7.4		30-40	1.3-1.6	п 70-76		1.2-1.3
Ломефлоксацин	400	95-100	3-5.2	6.5-7.8		21	1.5-2.1	п 70-80, ж 9		0.5-2
Моксифлоксацин	400	86-89	2.5-4.9	9.3-15.6		40	3.1-3.3	п 13-23		0.9-2
Норфлоксацин	400	35-40	1.4-1.8	3.3-5.5		14		п 30-40, ж 28		1-3
Офлоксацин	400	95-100	3.5-5.3	5-7		25	1.1-1.4	п 80-90, ж 4		1.1-1.4
Пефлоксацин	400	90-100	3.8-4.1	6-14		20-30	1.1-1.7	п 60		1.5
Спарфлоксацин	400	60	1.2-1.6	18-20		44	1.6-1.9	п 10-15		2.7-6
Ципрофлоксацин	500	60-80	2-2.9	3-5		40	2.5-3.5	п 40-60, ж 17-30		17-30
Полипептиды										
Полимиксин В	50 мг		1-8	6				0.1***		2
в/м										
Рифампицины										
Рифампицин	300	95	16.3	6.1	1.6	89	1.6	п 15, ж 60-65		1.5
Нитроимидазолы										
Метронидазол		88-95	6-40	9 (6-10)		< 20		60-80 (20 % — неизмен.)		
Орнидазол		90	6-36	12 (10-14)		15		До 85 % в течение 5 дней		
Тинидазол		90	58	12 (10-14)		10		Очень медленное выведение		
Сульфаниламиды + триметоприм										
Ко-тримаксозол				10 (8-13)		66		50 (24)	Ацетилирование в крови 15 %, в моче 56-58 %	Растворимость в липидах 20.5 %

*При однократном приеме.

**Всего лишь 1.5 % дозы эритромицина основания и 0.2 % дозы эстолата определяется в желчи в первые 8 ч после приема, причем часть ЛС, выделившись в кишечник, подвергается повторной реабсорбции. Высокие уровни эритромицина в крови, отмечаемые при приеме эстолата, связаны как с его улучшенным всасыванием в ЖКТ, так и с замедлением билиарной секреции.

***В начальной стадии выведение полимиксина В замедленно (0.1 % за первые 12 ч); всего с мочой выделяется около 67 % полимиксина В, введенного в/м, и 75 % — в/в.

Таблица 2. Фармакокинетика АМП — распределение в легкие и альвеолы

Антибактериальные средства	Доза (г) и способ введения	Плазменная концентрация (ПК), мг/л	Концентрация в паренхиме (ПрК), мг/кг	ПрК/ПК	Концентрация в бронхиальной слизи (БК), мг/кг	БК/ПК	Бронхиальная секреция, мг/л
Бензилпенициллин	5 млн Ед в/в	50-100					
Оксациллин	0.5 в/в	9-10					
Ампициллин	0.5 в/в	7-11					
Амоксициллин	1.0 в/в	6.9	4.4-5.6	0.8	2.7 ± 1.2	0.7	0.52
Мезлоциллин	5.0 в/в	140	25-35	0.2	—	—	10.0
Карбенициллин	20.0 в/в	130	45-75	0.3-0.5	—	—	15-49
Пиперациллин	4.0 в/в	196.3	—	—	55.2	0.28	12.2 ± 8.5
Азлоциллин							
Тикарциллин							
Цефазолин							
Цефуросим	0.75 в/м	10.6	—	—	—	—	1.95
Цефамандол							
Цефокситин	2.0 в/в	11.3	5.6-18.5	0.5-1.6	—	—	2.8
Цефотаксим	2.0 в/в	40.0	5.0-14.0	0.3	—	—	1.45
Цефтриаксон	2.0 в/в	127 ± 17.6	57.4 ± 13.3	0.45	—	—	—
Цефтазидим							
Цефоперазон							
Цефпиром	1.0 в/в	55.6 ± 15.7	—	—	33.0 ± 11.1	0.65	—
Цефалексин							
Цефаклор							
Цефуросим ацетат	0.5 п/о	3.4 ± 2.4	—	—	3.8 ± 1.6	0.4-0.8	1.0-3.5
Цефиксим							
Имипенем	1.0 в/в	69	6.6	0.1	—	—	0.94 ± 0.12
Меропенем							

Амоксициллин+клавулановая кислота							
Гентамицин	5 мг/кг в/в	5.0-6.0	5.0-7.0	1.0	—	—	1.83
Тобрамицин	1.7 мг/кг в/в	6.0-8.0	6.0-9.0	—	—	—	2.68
Нетилмицин							
Амикацин	0.5 в/в	11-20	6.0-9.0	0.5-1.2	—	—	6.7
Тетрациклин							
Доксициклин	0.1 п/о	2.74	5.4-23.0	1.9-8.4	—	—	1.05
Эритромицин	0.5 в/в	3.05 ± 0.97	6.53 ± 3.18	2.1	7.2 ± 4.3	2.3	1.28
	1.0 п/о	1.37 ± 0.89	4.23 ± 2.14	3.1	—	—	0.59
Спирамицин	2.0-3.0 п/о	2.4	19.25 ± 7.5	8.02	13-36	30-50	7.3
Азитромицин	0.5 п/о	0.2-0.4	24 час 0.8-7.2	2-0	3.89 ± 1.2	9-19	0.23-9.5
			72 час 1.3-4.8	—	—	—	—
			96 час 2.3-8.1	—	—	—	—
Кларитромицин	0.5 п/о	2.51 ± 0.87	17.47 ± 3.29	6.9	16.76	43	1.49 ± 1.02
Офлоксацин	0.2 п/о	1.9-5.18	6.7-73	3.5	10.2-12.9	5.3	1.51 ± 0.7
Ципрофлоксацин	1.0 п/о	7.8	—	—	3.1	0.39	—
	0.5 п/о	1.64 ± 0.42	2.2-4.5	2.7-3.5	4.4 ± 3.3	2.6	1.3-2.33
	0.2 в/в	0.6 ± 0.49	4.71 ± 3.12	6	2.53 ± 0.68	4.2	—
Хлорамфеникол	0.75 п/о	5.8	—	—	—	—	3.4
Триметоприм/сульфаметоксазол	0.8 п/о	47.4	—	—	—	—	8.7
Рифампицин							
Ванкомицин	1.0 в/м	5.3	13.0	2.45	—	—	—
Метронидазол							

**КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Антимикробные ЛС	ЛС	Вид и уровень взаимодействия	Результат взаимодействия
<p>Биосинтетические и полусинтетические пенициллины</p>	<p>Антикоагулянты прямые и непрямые, НПВС, тромболитические средства</p>	<p>ФД, система гемостаза</p>	<p>Подавление нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К, ulcerогенный эффект НПВС, торможение синтеза простаглицлинов</p>
	<p>Антигиперлипидемические средства Метотрексат</p>	<p>ФК, всасывание</p>	<p>Уменьшение абсорбции пенициллинов</p>
	<p>Сульфаниламиды, хлорамфеникол</p>	<p>ФД, клетки макроорганизма и микроорганизмов кишечника</p>	<p>Угнетение нормальной микрофлоры кишечника, приводящее к снижению образования фолиевой кислоты, что потенцирует эффективность метотрексата, являющегося антагонистом фолиевой кислоты Антагонизм бактерицидных препаратов, нарушающих синтез микробной клетки (т. е. действующих только в фазу деления клетки), и бактериостатических препаратов, блокирующих фазу деления</p>
<p>Бензилпенициллина калиевая соль</p>	<p>Ингибиторы АПФ, калийсберегающие диуретики, препараты калия Неомицин</p>	<p>ФД, электролитный обмен</p>	<p>Задержка ионов K^+ в организме</p>
<p>Феноксиметилпенициллин</p>		<p>ФК, всасывание</p>	<p>Уменьшение абсорбции феноксиметилпенициллина</p>

Антимикробные ЛС	ЛС	Вид и уровень взаимодействия	Результат взаимодействия
Феноксиметилпенициллин, амоксициллин, ампициллин	Пероральные контрацептивы эстрогенсодержащие	ФК, всасывание	Нарушение энтерогепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счет подавления нормальной микрофлоры
Цефалоспорины	Аминогликозиды, гликопептиды, петлевые диуретики и другие средства, оказывающие нефротоксические действия	ФД, почки	Потенцирование неблагоприятного воздействия на почечную ткань
Цефоперазон	Этиловый спирт	ФК, метаболизм	Ингибирование ацетальдегиддегидрогеназы в печени и замедление биотрансформации этанола
	Антикоагулянты прямые и непрямые, тромболитические средства, НПВС	ФД, система гемостаза	Подавление нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К, ulcerогенный эффект НПВС, торможение синтеза простагландинов
Аминогликозиды	Аминогликозиды при одновременном или последовательном применении 2 препаратов и более	ФД, орган слуха, почки, синапсы	Суммация неблагоприятных реакций. Нервно-мышечная блокада развивается вследствие снижения чувствительности постсинаптической мембраны к ацетилхолину и снижения пресинаптического высвобождения медиатора
	Гликопептиды	ФД, орган слуха и почки	Потенцирование неблагоприятных лекарственных реакций
	Капреомицин	ФД, орган слуха, почки, синапсы	Потенцирование неблагоприятных лекарственных реакций
	Полимиксин В	ФД, почки, синапсы	

Антимикробные ЛС	ЛС	Вид и уровень взаимодействия	Результат взаимодействия
	<p>Петлевые диуретики, цисплатин</p> <p>Средства для наркоза, наркотические анальгетики, недеполяризирующие миорелаксанты</p> <p>Антимиастенические средства</p>	<p>ФК, выведение</p> <p>ФД, синапсы ЦНС (центр дыхания продолговатого мозга) и периферической нервной системы</p> <p>ФД, синапсы</p>	<p>Угнетение фильтрации аминокликозидов за счет снижения скорости клубочковой фильтрации диуретиками, а также за счет нефротоксического действия препаратов и уменьшения количества функционирующих клубочков</p> <p>Суммация и потенцирование неблагоприятных реакций</p> <p>Антагонистическое взаимодействие за счет нервно-мышечной блокады аминокликозидов</p>
Хинолоны/фторхинолоны	<p>Диданозин</p> <p>Циклоспорин</p> <p>Пероральные противодиабетические средства, инсулин</p> <p>НПВС</p> <p>Фенитоин</p>	<p>ФК, всасывание</p> <p>ФК, всасывание</p> <p>ФК, метаболизм</p> <p>ФД, углеводный обмен</p> <p>ФД, ЦНС</p> <p>ФК, метаболизм</p>	<p>Образование не всасывающихся соединений, снижение абсорбции из ЖКТ</p> <p>Уменьшение абсорбции фторхинолонов</p> <p>Ингибирование СУР3А4 и замедление биотрансформации циклоспорина</p> <p>В отдельных случаях фторхинолоны вызывают транзиторную гипергликемию</p> <p>Суммация неблагоприятных лекарственных реакций</p> <p>Ингибирование СУР3А4 и замедление биотрансформации фенитоина</p>

Антимикробные ЛС	ЛС	Вид и уровень взаимодействия	Результат взаимодействия
Ципрофлоксацин	Ксантины (аминофиллин, теофиллин, кофеин)	ФК, метаболизм	Ингибирование СУР _{1A2} и СУР _{3A4}
Налидиксовая кислота	Непрямые антикоагулянты	ФД, система гемостаза	Подавление нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К
Макролиды	Бензодиазепины (мидазолам, триазолам), сердечные гликозиды, антиаритмические средства (дизопирамид) Противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, вальпроевая кислота), ксантины Блокаторы H ₁ -рецепторов (астемизол, терфенадин), сердечные гликозиды, цизаприд Циклоспорин	ФК, метаболизм ФК, связь с белками крови ФК, метаболизм ФК, метаболизм	Ингибирование СУР _{3A4} и снижение биотрансформации указанных препаратов в печени Вытеснение указанных препаратов из связи с белками плазмы крови и повышение их плазменной концентрации Ингибирование СУР _{3A4} , уменьшение биотрансформации указанных препаратов Ингибирование СУР _{3A4} , снижение биотрансформации циклоспорина
Эритромицин, кларитромицин	Алкалоиды спорыньи (эрготамин, диэрготамин)	ФК, метаболизм	Ингибирование СУР _{3A4} , снижение биотрансформации алкалоидов спорыньи
Кларитромицин	Рифампицин, рифабутин	ФК, метаболизм	Индукция СУР _{3A4} и усиление биотрансформации кларитромицина
	Зидовудин	ФК, метаболизм	

Антимикробные ЛС	ЛС	Вид и уровень взаимодействия	Результат взаимодействия
Тетрациклины	Антациды, магнийсодержащие слабительные, препараты кальция и железа, антигиперлипидемические средства (холестирамин, колестипол)	ФК, всасывание	Образование невсасывающихся соединений, ослабление абсорбции тетрациклинов при приеме внутрь
	Пероральные контрацептивы эстрогенсодержащие	ФК, всасывание	Нарушение энтерогепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счет подавления нормальной микрофлоры
	Непрямые антикоагулянты	ФД, система гемостаза	Угнетение нормальной микрофлоры кишечника и синтеза витамина К
	Витамин А Метоксифлуран	ФД ФД, почки	Суммация неблагоприятной лекарственной реакции
Доксициклин	Сердечные гликозиды (дигоксин)	ФК, всасывание	Усиленная абсорбция сердечных гликозидов из ЖКТ за счет губительного воздействия тетрациклинов на <i>Eubacterium lentum</i> , метаболизирующего сердечные гликозиды на 10-40 %
	Барбитураты, противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин)	ФК, всасывание, метаболизм	Снижение абсорбции доксициклина за счет снижения моторики ЖКТ, а также усиление его биотрансформации в печени за счет индукции цитохромов P-450
Линкозамиды	Средства для наркоза, наркотические анальгетики, недеполяризующие миорелаксанты	ФД, синапсы ЦНС и периферической нервной системы	Суммация и потенцирование нежелательной лекарственной реакции — нервно-мышечной блокады

Антимикробные ЛС	ЛС	Вид и уровень взаимодействия	Результат взаимодействия
	<p>Адсорбирующие противодиарейные средства Антимиастенические средства</p> <p>Макролиды, хлорамфеникол</p>	<p>ФК, всасывание</p> <p>ФД, синапсы</p> <p>ФД, микробная клетка</p>	<p>Значительное снижение абсорбции линкозамидов</p> <p>Антагонистическое взаимодействие за счет нервно-мышечной блокады, вызываемой линкозамидами</p> <p>Антагонизм бактерицидных и бактериостатических препаратов</p>
Гликопептиды	Аминогликозиды, капреомицин, полимиксины, амфотерицин В, противоопухолевые средства (кармустин, цисплатин, стрептозоцин), петлевые диуретики, салицилаты, циклоспорин	ФД, орган слуха, почки	Суммация неблагоприятных лекарственных реакций
Ванкомицин	<p>Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, фенотиазины, тиоксантены</p> <p>Дексаметазон</p>	<p>ФД, синапсы центральной и периферической нервной системы</p> <p>ФД, орган слуха</p> <p>ФД</p>	<p>Усиление неблагоприятных реакций</p> <p>Возможно, антагонистическое взаимодействие за счет седативного эффекта и блокады дофаминовых рецепторов указанными средствами</p> <p>Уменьшение проникновения ванкомицина в СМЖ при менингите</p>
Полимиксины	<p>Гликопептиды</p> <p>Капреомицин</p>	<p>ФД, орган слуха, почки</p> <p>ФД, орган слуха, почки, синапсы</p>	<p>Суммация эффектов</p> <p>Потенцирование неблагоприятных лекарственных реакций</p>

Антимикробные ЛС	ЛС	Вид и уровень взаимодействия	Результат взаимодействия
	<p>Аминогликозиды</p> <p>Петлевые диуретики, цисплатин</p> <p>Недеполяризующие миорелаксанты</p> <p>Непрямые антикоагулянты, пероральные противодиабетические средства, метотрексат</p>	<p>ФД, орган слуха, почки, синапсы</p> <p>ФД, орган слуха</p> <p>ФД, синаптическая щель</p> <p>ФК, метаболизм</p>	<p>Снижение скорости клубочковой фильтрации и количества функционирующих нефронов приводит к замедлению экскреции полимиксинов; кроме того, происходит суммация неблагоприятного воздействия на орган слуха</p> <p>Действие миорелаксантов дополняется блокадой нервно-мышечной передачи</p> <p>Ингибирование СУР2С9</p>
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол	<p>Средства, вызывающие угнетение функции костного мозга</p> <p>Пероральные контрацептивы эстрогенсодержащие</p> <p>Фенилбутазон</p> <p>Циклоспорин</p> <p>Пенициллины</p>	<p>ФД, стволовая клетка крови</p> <p>ФК, всасывание</p> <p>ФК, связь с белками крови</p> <p>ФК, метаболизм.</p> <p>ФД, почки</p> <p>ФД, микробная клетка</p>	<p>Суммация нежелательных лекарственных эффектов</p> <p>Нарушение энтерогепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счет подавления нормальной микрофлоры</p> <p>Вытеснение сульфаниламидов из связи с белками плазмы крови</p> <p>Индукция СУР3А4.</p> <p>Суммация неблагоприятного лекарственного воздействия</p> <p>Антагонизм бактерицидных и бактериостатических препаратов</p>

Антимикробные ЛС	ЛС	Вид и уровень взаимодействия	Результат взаимодействия
	Прокаионамид, фенитоин Рифампицин, рифабутин	ФК, связь с белками крови ФК, метаболизм	Вытеснение фенитоина и прокаинамида из связи с белками плазмы крови и увеличение их свободных фракций в плазме крови Индукция CYP _{2C9}
Хлорамфеникол	Средства, угнетающие функцию костного мозга Пероральные противодиабетические средства (особенно толбутамид и хлорпропамид) Эритромицин, линкозамиды Пенициллины (кроме ампициллина) Пероральные контрацептивы эстрогенсодержащие Противосудорожные средства (фенитоин) Барбитураты (фенобарбитал), рифампицин, рифабутин Цианкобаламин	ФД, стволовая клетка крови ФК, связь с белками крови ФК, всасывание (?) ФД, микробная клетка ФК, всасывание ФК, связь с белком ФК, метаболизм ФК, всасывание	Суммация и потенцирование неблагоприятного лекарственного эффекта Вытеснение толбутамида из связи с белками плазмы крови и повышение его концентрации в плазме крови Снижение абсорбции эритромицина и линкозамидов вследствие повреждения слизистой оболочки ЖКТ (?) Антагонизм бактерицидных и бактериостатических препаратов Нарушение enteroгепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счет подавления нормальной микрофлоры Вытеснение фенитоина из связи с белком и повышение его плазменной концентрации Индуцирование биотрансформации хлорамфеникола Уменьшение абсорбции цианкобаламина вследствие повреждения слизистой оболочки ЖКТ

Антимикробные ЛС	ЛС	Вид и уровень взаимодействия	Результат взаимодействия
Фосфомицин	Метоклопрамид и другие прокинетики	ФК, всасывание	Усиление моторики ЖКТ и уменьшение абсорбции препарата
Фузидиевая кислота	Гидрокортизон	ФД, микробная клетка	Антагонистическое взаимодействие вследствие снижения иммунитета и повышения риска развития инфекционных поражений
	Пенициллины, цефалоспорины	ФД, микробная клетка	Антагонизм бактерицидных и бактериостатических препаратов
Нитроимидазолы	Непрямые антикоагулянты	ФД, система гемостаза	Подавление нормальной микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К
	Противосудорожные средства (фенитоин)	ФК, связь с белками крови	Вытеснение фенитоина из связи с белками плазмы крови, увеличение концентрации его свободной фракции
	Этиловый спирт и спиртосодержащие препараты	ФК, метаболизм	Ингибирование ацетальдегиддегидрогеназы в печени и замедление биотрансформации этанола
Метронидазол	Барбитураты	ФК, метаболизм	Индукция CYP _{3A4}
	Блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов (циметидин)	ФК, метаболизм	Ингибирование CYP _{2C9} и CYP _{3A4}
Нитрофураны	Антациды	ФК, всасывание	Ослабление абсорбции нитрофуранов при приеме внутрь за счет изменения pH желудочно-кишечного содержимого
	Пероральные контрацептивы эстрогенсодержащие	ФК, всасывание	Нарушение enteroгепатической рециркуляции этинилэстрадиола за счет подавления нормальной микрофлоры
	Налидиксовая кислота	ФД, микробная клетка	Антагонизм бактерицидных и бактериостатических препаратов

Антимикробные ЛС	ЛС	Вид и уровень взаимодействия	Результат взаимодействия
Фуразолидон	Трициклические антидепрессанты ингибиторы MAO, симпатомиметики (эфедрин, фенилэфрин) Этиловый спирт, этанолсодержащие препараты	ФД, функциональная система регуляции АД ФК, метаболизм	Синергическое взаимодействие за счет того, что фуразолидон является ингибитором MAO Игибирование ацетальдегиддегидрогеназы в печени и замедление биотрансформации этанола
Производные ГИНК	Стрептомицин Рифампицин, рифабутин, этионамид Пиразинамид Этамбутол Циклосерин ПАСК Пиридоксин	ФК, выведение ФД, печень ФД, микробная клетка (микобактерия), печень ФД, микробная клетка (микобактерия) ФД, нервная система ФК, выведение ФД, нервное волокно	Замедление выведения с мочой производных ГИНК за счет нефротоксического действия стрептомицина Суммация неблагоприятного лекарственного воздействия Суммация противотуберкулезного фармакодинамического эффекта и неблагоприятного воздействия на печень Потенцирование фармакодинамического эффекта, ускорение наступления эффекта Суммация неблагоприятного лекарственного воздействия Уменьшается почечная экскреция изониазида за счет повышения кислотности мочи и усиления его реабсорбции Уменьшение нейротоксического воздействия ГИНК за счет улучшения проведения нервного возбуждения вследствие процессов фосфорилирования

Антимикробные ЛС	ЛС	Вид и уровень взаимодействия	Результат взаимодействия
	<p>Антациды</p> <p>Дисульфирам, этанолсодержащие препараты, этиловый спирт</p> <p>Кетоконазол</p>	<p>ФК, всасывание</p> <p>ФК, метаболизм</p> <p>ФК, выведение</p>	<p>Уменьшение абсорбции препаратов</p> <p>Игибирование ацетальдегиддегидрогеназы в печени и замедление биотрансформации этанола</p> <p>Усиление экскреции кетоконазола</p>
Рифампицин	<p>Изониазид, этионамид</p> <p>Пиразинамид</p> <p>ПАСК</p> <p>Аминофиллин, теофиллин</p> <p>Средства для наркоза (производные углеводов)</p> <p>Антациды</p> <p>Непрямые антикоагулянты, пероральные противодиабетические средства, β-адреноблокаторы, антиаритмические средства, ГКС, циклоспорин, сердечные гликозиды, пероральные контрацептивы, хлорамфеникол</p>	<p>ФД, печень</p> <p>ФД, микробная клетка (микобактерия), гепатоциты</p> <p>ФК, всасывание</p> <p>ФК, метаболизм</p> <p>?</p> <p>ФК, всасывание</p> <p>ФК, метаболизм</p>	<p>Суммация неблагоприятного лекарственного воздействия</p> <p>Потенцирование фармакодинамического эффекта</p> <p>Нарушение абсорбции рифапмицина</p> <p>Индукция СУР_{1A2} и СУР_{3A4}, приводящая к усилению биотрансформации и клиренса ксантинов</p> <p>?</p> <p>Уменьшение абсорбции рифамицинов</p> <p>Индукция цитохромов Р-450 и ускорение биотрансформации препаратов</p>

Антимикробные ЛС	ЛС	Вид и уровень взаимодействия	Результат взаимодействия
	Ингибиторы протеаз ВИЧ (индинавир, нелфинавир, саквинавир) Флуконазол, кларитромицин	ФК, всасывание, метаболизм ФК, метаболизм	Угнетение Р-гр ингибиторами ВИЧ-протеиназы и увеличение абсорбции рифампицина; индукция СУР _{3А4} Ингибирование СУР _{3А4}
Этамбутол	Изониазид, фтивазид, метазид Лекарственные средства, оказывающие нейротоксическое действие	ФД, микробная клетка (микобактерия) ФД, нервная система	Усиление противотуберкулезной активности Усиление неблагоприятного воздействия
Этионамид, проэтионамид	Изониазид Рифампицин Циклосерин, этанолсодержащие препараты, этиловый спирт, лекарственные средства с нейротоксическим действием	ФД, печень, нервная система ФД, гепатоциты ФД, нейроны	Суммация неблагоприятных лекарственных воздействий Суммация неблагоприятных лекарственных воздействий
Этионамид	Этамбутол	ФД, микробная клетка (микобактерия)	Антагонистическое взаимодействие
Пиразинамид	Офлоксацин, ломефлоксацин Изониазид, рифампицин	ФД, микробная клетка (микобактерия) ФД, микробная клетка (микобактерия), гепатоциты	Усиление противотуберкулезной активности Усиление противотуберкулезной активности и неблагоприятного воздействия на печень

Антимикробные ЛС	ЛС	Вид и уровень взаимодействия	Результат взаимодействия
	Противоподагрические средства	ФД, функциональная система регуляции уровня мочевой кислоты	Антагонистическое взаимодействие за счет повышения содержания мочевой кислоты в плазме крови при лечении пиразинамидом
Циклосерин	Изониазид, фтивазид, этионамид, протионамид, этиловый спирт, кофеин, дисульфирам, лекарственные средства с нейротоксическим действием	ФД, нейроны	Потенцирование неблагоприятного воздействия
ПАСК	Изониазид Рифампицин, эритромицин, линкомицин Витамин В ₁₂	ФК, выведение ФК, всасывание ФК, всасывание	Уменьшается почечная экскреция изониазида за счет повышения кислотности мочи и усиления его реабсорбции Нарушение абсорбции рифампицина, эритромицина и линкомицина из ЖКТ Нарушение усвоения витамина В ₁₂
Капреомицин	Полимиксины	ФД, почки, синапсы центральной (в т. ч. центр дыхания продолговатого мозга) и периферической нервной системы	Суммация неблагоприятных лекарственных реакций

Антимикробные ЛС	ЛС	Вид и уровень взаимодействия	Результат взаимодействия
	Аминогликозиды и другие препараты, оказывающие ототоксическое и нефротоксическое действие	ФД, орган слуха, почки, синапсы центральной (в т. ч. центр дыхания продолговатого мозга) и периферической нервной системы	

Примечание. ФК — фармакокинетическое взаимодействие, ФД — фармакодинамическое взаимодействие, Р-др — гликопротеин-Р.

**ПРИМЕНЕНИЕ АНТИИНФЕКЦИОННЫХ
ХИМИОПРЕПАРАТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ
И КОРМЛЕНИИ ГРУДЬЮ**

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Пенициллины				
Пенициллины			Проходят через плаценту, однако неблагоприятное влияние на плод, как правило, отсутствует. При беременности увеличен клиренс пенициллинов	Проникают в грудное молоко. Возможны изменения кишечной микрофлоры, сенсбилизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь
Азлоциллин	—	С осторожностью/С осторожностью	Проходят через плаценту в высоких концентрациях. Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет	Проникает в грудное молоко
Амоксициллин	B	С осторожностью/С осторожностью	Проникает через плаценту в высоких концентрациях. Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет	Проникает в грудное молоко
Амоксициллин/клавулат	B	С осторожностью/С осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Ампициллин, ампициллин/сульбактам	B	C осторожно/С осторожно	Быстро проходит через плаценту, но в низких концентрациях. Снижает как плазменный уровень, так и экскрецию эстриола с мочой путем нарушения гидролиза конъюгированных стероидов в кишечнике. Эстриол мочи используется для оценки состояния фетоплацентарной системы, снижение его уровня может быть признаком дистресс-синдрома	Проникает в грудное молоко
Бензилпенициллин/бензатин бензилпенициллин	B	C осторожно/С осторожно	Проходит через плаценту, особенно в I триместре беременности. Применение бензилпенициллина на ранних стадиях беременности может повышать сократительную активность матки и увеличивать число спонтанных абортов. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Карбенициллин	B	C осторожно/С осторожно	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Оксациллин	B	C осторожно/С осторожно	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Пиперацillin	B	C осторожно/С осторожно	Быстро проходит через плаценту. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Пиперацillin/ тазобактам	B	C осторожно/С осторожно	Нет данных. См. Пиперацillin	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Тикарцillin/ клавуланат	B	C осторожно/С осторожно	Нет данных	Нет данных
Цефалоспорины				
Цефалоспорины			Проходят через плаценту в низких концентрациях. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникают в грудное молоко. Возможны изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка, кандидоз, кожная сыпь
Цефадроксил, цефазолин, цефалексин	B	C осторожно/С осторожно	Проходят через плаценту в высоких концентрациях. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникают в грудное молоко в очень низких концентрациях
Цефаклор, цефуросим	B	C осторожно/С осторожно	Быстро проходят через плаценту. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Цефуросим применять с осторожностью

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Цефиксим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефотаксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтриаксон, цефепим	B	С осторожностью/С осторожностью	Проходят через плаценту, особенно хорошо цефоперазон и цефтазидим. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Не следует применять цефиксим и цефтибутен из-за отсутствия соответствующих клинических исследований
Карбапенемы				
Имипенем/циластатин	C	С осторожностью/С осторожностью	Есть данные о тератогенном действии у животных. Исследований у человека не проведено	Нет данных о безопасности применения при кормлении грудью
Меропенем	B	С осторожностью/С осторожностью	Данные о тератогенном действии у животных отсутствуют. Исследования у человека не проведено	Нет данных о безопасности применения при кормлении грудью
Монобактамы				
Азтреонам	B	С осторожностью/С осторожностью	Проходит через плаценту. Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Макролиды				
Макролиды			Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проводилось. Ряд препаратов применяются в период беременности для лечения хламидиоза, токсоплазмоза	Проникают в грудное молоко. Отрицательного влияния на ребенка не выявлено
Азитромицин	B	С осторожностью/С осторожностью	Применяется при хламидийной инфекции у беременных. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Нет данных
Джозамицин	—	С осторожностью/Запрещено	Применяется при хламидийной инфекции у беременных. Отрицательного влияния на плод не выявлено	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Кларитромицин	C	Запрещено/Запрещено	Безопасность применения при беременности не определена. Есть данные об эмбриотоксическом действии у животных	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Мидекамицин, рокситромицин	—	Запрещено/Запрещено	Нет данных	Проникают в грудное молоко в высоких концентрациях
Спирамицин	—	С осторожностью/Запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет. Применяется при лечении токсоплазмоза беременных	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Эритромицин	B	C осторожностью/C осторожностью	Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет. Проходит через плаценту в низких концентрациях. Во время беременности противопоказан эритромицина эстолат	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Аминогликозиды				
Аминогликозиды			Проходят через плаценту. Высокий риск ототоксичности и нефротоксичности	Проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Возможно влияние на микрофлору кишечника
Амикацин	D	Запрещено/ C осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Адекватных и строго контролируемых исследований не проводилось
Гентамицин	C	По жизненным показаниям/ C осторожностью	Проходит через плаценту в средних концентрациях. Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проводилось	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Канамицин	D	Запрещено/ C осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Неомицин	—	Запрещено/ C осторожностью	Данные о безопасности отсутствуют	Данные о безопасности отсутствуют

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Нетилмицин	D	С осторожностью/С осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Стрептомицин	D	Запрещено в I триместре, в остальных — по жизненным показаниям/С осторожностью	Быстро проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Тобрамицин	D	По жизненным показаниям/С осторожностью	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Высокий риск ототоксичности	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях
Тетрациклины				
Доксицилин, тетрацилин	D	Запрещено/Запрещено	Проходят через плаценту, накапливаются в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию. Высокий риск гепатотоксичности	Проникают в грудное молоко. Нарушение развития зубных зачатков, линейного роста костей, фотосенсибилизация, изменение кишечной микрофлоры, кандидоз
Хинолоны				
Хинолоны/ Фторхинолоны			Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено. Высокий риск артротоксичности	Проникают в грудное молоко. Высокий риск артротоксичности
Левифлоксацин	C	Запрещено/Запрещено	Нет данных	Нет данных

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Ломефлоксацин	C	Запрещено/Запрещено	Нет данных	Нет данных
Моксифлоксацин	C	Запрещено/Запрещено	Нет данных	Нет данных
Норфлоксацин	C	Запрещено/Запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Нет данных
Офлоксацин	C	Запрещено/Запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях	Проникает в грудное молоко
Пефлоксацин	C	Запрещено/Запрещено	Проходит через плаценту	Проникает в грудное молоко
Спарфлоксацин		Запрещено/Запрещено	Нет данных	Нет данных
Ципрофлоксацин	C	Запрещено/Запрещено	Проходит через плаценту	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях
Налидиксовая кислота	—	Запрещено/Запрещено	Нет данных	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях. Возможна гемолитическая анемия с желтухой при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышение внутричерепного давления
Оксолиновая кислота	—	Запрещено/Запрещено	Нет данных	Нет данных
Пипемидовая кислота	—	Запрещено/С осторожностью	Нет данных	Нет данных

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Гликопептиды				
Гликопептиды			Проходят через плаценту, оказывают неблагоприятное действие на плод. Применяются по жизненным показаниям	Проникают в грудное молоко. Возможны изменения кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка
Ванкомицин	C	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью/Запрещено	Проходит через плаценту. Имеются сообщения о транзиторных нарушениях слуха у новорожденных	Проникает в грудное молоко
Тейкопланин	—	Запрещено/Запрещено	Нет данных	Нет данных
Линкозамиды				
Клиндамицин, линкомицин	—	Запрещено/Запрещено	Проходят через плаценту в высоких концентрациях. Возможна кумуляция в печени плода	Проникают в грудное молоко. Возможны изменения кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка
Оксазолидиноны				
Линезолид	C	Запрещено/Запрещено	Нет данных	Нет данных
Нитроимидазолы				
			Проходят через плаценту, данные о частоте врожденных дефектов противоречивы, не исключено повреждающее действие на плод в I триместре	Проникают в грудное молоко, действие на ребенка не изучено

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Метронидазол	B	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью/Запрещено	Проходит через плаценту в высоких концентрациях. Имеются указания на дефекты головного мозга, конечностей, гениталий	Проникает в грудное молоко в высоких концентрациях. Возможна анорексия, рвота, диарея и др.
Тинидазол	—	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью/Запрещено	Нет данных	Нет данных
Орнидазол	—	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью/Запрещено	Нет данных	Нет данных
Секнидазол	—	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью/Запрещено	Нет данных	Нет данных
Нитрофураны				
Нитрофураны			Адекватных и строго контролируемых исследований у женщин не проведено	Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Нитрофурантоин	B	С осторожностью/С осторожностью	Проходит через плаценту. Имеются сообщения о гемолитической анемии у новорожденных при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Возможно развитие гемолитической анемии при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы
Нифуроксазид		Запрещено/Запрещено	Нет данных	Нет данных
Нифурател		С осторожностью/С осторожностью	Нет данных	Нет данных
Фуразидин	—	Запрещено/Запрещено	Нет данных	Нет данных
Фуразолидон	—	С осторожностью/С осторожностью	Нет данных	Нет данных
Препараты других групп				
Полимиксины	B	С осторожностью/С осторожностью	Нет данных о повреждающем действии препарата на плод	Нет данных
Хлорамфеникол	—	Запрещено/Запрещено	Быстро проходит через плаценту в высоких концентрациях. Возможно развитие «серого синдрома» или угнетение костного мозга, особенно при назначении на поздних сроках беременности	Проникает в грудное молоко

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Фузидиевая кислота	—	С осторожностью/С осторожностью	Проникает через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют. Возможно развитие билирубиновой энцефалопатии. Назначать только в случае крайней необходимости	Проникает в грудное молоко. Назначать только в случае крайней необходимости
Спектиномицин	B	С осторожностью/С осторожностью	Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено. Однако в некоторых случаях его рекомендовали для лечения гонореи у беременных при аллергии на β-лактамы	Нет данных о проникновении в грудное молоко. Однако в тех случаях, когда его применяли у кормящих матерей, осложнений у ребенка не выявлено
Нитроксилин	—	Запрещено/Запрещено	Нет данных	Нет данных
Диоксидин	—	Запрещено/Запрещено	Эмбриотоксическое и мутагенное действие у животных	Нет данных
Фосфомицин	B	С осторожностью/С осторожностью	Проходит через плаценту. Имеется информация о его неблагоприятном действии на организм матери и на плод, полученная в экспериментах на животных	Нет данных

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Сульфаниламиды	С, D — если перед родами	С осторожностью/С осторожностью	Проходят через плаценту в высоких концентрациях, особенно в III триместре. Сведения о неблагоприятном действии на плод противоречивы. При назначении в I триместре беременности возможны аномалии развития. При назначении в поздние сроки беременности: анемия, желтуха, потеря аппетита, рвота, поражение почек. Сульфаниламиды вытесняют билирубин из связей с альбуминами плазмы крови. Несвязанный билирубин проходит через плаценту, может приводить к поражению мозга плода	Проникают в грудное молоко. Возможна ядерная желтуха у грудных детей. При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — гемолитическая анемия

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм)	C	Запрещено/ Запрещено	См. Сульфаниламиды. Триметоприм проходит через плаценту в высоких концентрациях. Триметоприм — активный антагонист фолиевой кислоты. Повышается риск врожденных аномалий (сердечно-сосудистой системы, ЦНС, замедление роста плода). По другим данным, частота пороков развития при использовании ко-тримоксазола не возрастает	Триметоприм проникает в грудное молоко в низких концентрациях. См. также Сульфаниламиды
Противотуберкулезные препараты				
Противотуберкулезные препараты			Большинство препаратов проходят через плаценту. Возможно неблагоприятное действие на плод	Проникают в грудное молоко. Профилактического противотуберкулезного действия на ребенка не оказывают
Изониазид	C	C осторожностью/С осторожностью	Проходит через плаценту. Возможны задержка психомоторного развития ребенка в дальнейшем, миеломенингоцеле и гипоспадия, геморагии (вследствие гиповитаминоза К)	Проникает в грудное молоко. Возможно развитие гепатита и периферического неврита

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Рифабутин	B	Запрещено/Запрещено	Проходит через плаценту. Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено	Нет данных
Рифампицин	C	С осторожностью/С осторожностью	Проходит через плаценту. Доказано отрицательное действие на плод. При назначении в поздние сроки возможны постнатальные кровотечения	Проникает в грудное молоко
Пиразинамид, этамбутол	C	С осторожностью/С осторожностью	Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет	Этамбутол проникает в грудное молоко. Отрицательного влияния не выявлено
Этионамид	—	Запрещено/С осторожностью	Проходит через плаценту. Тератогенное действие у животных	Нет данных
Протионамид	—	Запрещено/С осторожностью	Данных об увеличении числа врожденных аномалий нет	Нет данных. Отрицательного влияния не выявлено
Капреомицин, ПАСК, тиаоацетазон, циклосерин	—	Запрещено/Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Противогрибковые препараты				
Амфотерицин В	B	С осторожностью/С осторожностью	Проходит через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Адекватные данные о безопасности отсутствуют

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Гризеофульфин	—	Запрещено/Запрещено	Проходит через плаценту. Эмбриотоксическое и тератогенное действие у животных. Описаны случаи рождения сиамских близнецов	Нет данных о безопасности
Итраконазол	C	Запрещено/Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Кетоконазол	C	Запрещено/Запрещено	Проходит через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Натамицин	—	С осторожностью/С осторожностью	Нет данных о повреждающем действии препарата на плод	Нет данных о неблагоприятном действии препарата на ребенка
Нистатин	—	С осторожностью/С осторожностью	Нет данных о повреждающем действии препарата на плод	Нет данных
Флуконазол	C	Запрещено/Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Хорошо проникает в грудное молоко, в котором создает концентрации, равные плазменным

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Противовирусные препараты				
Антиретровирусные препараты				При проведении «вертикальной» профилактики ВИЧ-инфекции следует прекратить грудное вскармливание из-за высокого риска заражения ребенка Нет данных
Абакавир	C	C осторожностью/Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Амантадин	C	Запрещено/Запрещено	Проходит через плаценту. Описаны случаи развития тетрады Фалло и других пороков развития сердца	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Ампренавир	C	C осторожностью/Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Ацикловир	B	C осторожностью/C осторожностью	Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено	Может проникать в грудное молоко в высоких концентрациях. Неблагоприятное действие на ребенка не выявлено
Валацикловир	B	C осторожностью/C осторожностью	Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено	Неблагоприятное действие на ребенка не выявлено

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Ганцикловир	C	Запрещено/Запрещено	Проходит через плаценту. Неблагоприятное действие на плод не выявлено	Неблагоприятное действие на потомство у животных
Диданозин	B	С осторожностью/Запрещено	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 0.5. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Зальцитабин	C	С осторожностью/Запрещено	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 0.3-0.5. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Занамивир	B	С осторожностью/С осторожностью	Нет данных	Нет данных
Зидовудин	C	С осторожностью/С осторожностью	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 0.85. Применяется в период беременности для профилактики передачи ВИЧ-инфекции ребенку от инфицированной матери. Ограниченные исследования показывают отсутствие тератогенного эффекта	Хорошо проникает в грудное молоко, в котором создает концентрации, равные плазменным

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Индинавир	C	C осторожностью/Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Интерферон альфа	C	C осторожностью/Запрещено	Описано учащение самопроизвольных абортгов у животных	Нет данных
Ифавиренц	C	C осторожностью/Запрещено	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 1.0	Нет данных
Ламивудин	C	C осторожностью/C осторожностью	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 1.0	Нет данных
Невиртапин	C	C осторожностью/Запрещено	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 1.0	Проникает в грудное молоко
Нельфинавир	B	C осторожностью/Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Озельтамивир	C	C осторожностью/C осторожностью	Нет данных	Нет данных
Пегинтерферон альфа	C	C осторожностью/C осторожностью	Нет данных	Нет данных
Рибавирин	X	C осторожностью/Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Римантадин	C	C осторожностью/Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Ритонавир	B	С осторожностью/Запрещено	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 0.15-0.64	Нет данных
Саквинавир	B	С осторожностью/Запрещено	Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Нет данных
Ставудин	C	С осторожностью/Запрещено	Проходит через плаценту, соотношение концентраций в крови матери и в плаценте — 0.76	Нет данных
Фамцикловир	B	С осторожностью/С осторожностью	Нет данных	Нет данных
Фоскарнет	C	Запрещено/Запрещено	Нет данных	Проникает в грудное молоко в концентрациях, в 3 раза превышающих концентрации в крови матери. Неблагоприятное действие на ребенка не описано
Фосфазид	—	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью/Запрещено	Нет данных	Нет данных
Противопротозойные препараты				
Артемизинин	—	С осторожностью/С осторожностью	Ограниченный опыт применения во II-III триместрах не выявил нарушений у плода	Нет данных

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Галофантрин	—	Запрещено/ Запрещено	Нет данных	Нет данных
Гидроксихлорохин	—	С осторожностью/С осторожностью	Проходит через плаценту. Адекватные данные о безопасности отсутствуют	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Дапсон	—	С осторожностью/С осторожностью	Нет данных	Выделяется с грудным молоком. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Дегидроэметина дигидрохлорид	—	Запрещено/ Запрещено	Нет данных	Нет данных
Меглюмина антимонат	—	С осторожностью/С осторожностью	Нет данных	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные о безопасности отсутствуют
Мефлохин	C	Запрещено в I триместре, в остальных с осторожностью/С осторожностью	Эмбриотоксическое и тератогенное действие у животных	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Нет данных о неблагоприятном действии препарата на ребенка
Паромоцицин	C	С осторожностью/С осторожностью	Нет данных о неблагоприятном действии препарата на плод	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Адекватные данные о безопасности отсутствуют

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Пириметамин	C	C осторожностью/C осторожностью	Тератогенное действие у животных. Используется при токсоплазмозе у беременных	Проникает в грудное молоко. Адекватные данные по безопасности отсутствуют
Пириметамин/сульфадоксин	C	Запрещено в I триместре, в остальных — с осторожностью/C осторожностью	См. Пириметамин и Сульфаниламиды	См. Пириметамин и Сульфаниламиды
Примахин	C	Запрещено/Запрещено	Проходит через плаценту и может вызывать гемолитическую анемию при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у плода	Нет данных
Прогуанил	—	C осторожностью/C осторожностью	Нет данных о неблагоприятном действии препарата на плод	Нет данных
Хлорохин	C	C осторожностью/C осторожностью	Проходит через плаценту, способен накапливаться в надпочечниках и сетчатке глаза плода. Может вызвать врожденные пороки сердца, гипотиреоз у новорожденного	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Нет данных о неблагоприятном действии препарата на ребенка
Этофамид	—	C осторожностью/C осторожностью	Нет данных	Нет данных
Противогельминтные препараты				
Албендазол	C	Запрещено/Запрещено	Тератогенное действие у животных	Нет данных

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/ Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Диэтилкарбамазин	—	Запрещено/ Запрещено	Нет данных	Нет данных
Ивермектин	C	Запрещено/ Запрещено	Нет данных	Нет данных
Левамизол	C	Запрещено/ Запрещено	Тератогенное действие	Нет данных
Мебендазол	C	Запрещено/ Запрещено	Проходит через плаценту. Применение в I триместре не приводило к появлению тератогенного или эмбриотоксического эффекта, в то время как у животных тератогенный эффект присутствует	Нет данных
Никлозамид	—	Запрещено/ С осторожностью	Нет данных	Нет данных
Пирантеламонат	—	Запрещено/ Запрещено	Нет данных	Проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Тем не менее не рекомендуется к применению при кормлении грудью

Препарат	Категория FDA	Официальная информация производителя: Беременность/Кормление грудью	Особенности действия при беременности	Особенности действия при кормлении грудью
Празиквантел	B	С осторожностью/С осторожностью	Нет данных	Проникает в грудное молоко в концентрациях, в 4 раза меньших, чем в крови матери. В целях безопасности рекомендуется не кормить грудью в течение 3 дней с момента приема последней дозы препарата

Официальная инструкция производителя относительно применения при беременности

С осторожностью — официальные запреты на применение препарата в период беременности не установлены, научные сведения о возможности применения препарата в период беременности отсутствуют или противоречивы. Применение возможно только по строгим показаниям или при угрожающих жизни состояниях, при уверенности врача, что потенциальная польза от применения АМП у беременных превышает возможный вред для плода.

Запрещено — имеются противопоказания к применению при беременности.

Официальная инструкция производителя относительно применения при лактации

С осторожностью — официальные запреты на применение препарата в период грудного вскармливания не установлены, научные сведения о возможности применения препарата в период кормления грудью отсутствуют или противоречивы. Целесообразно на время лечения воздержаться от грудного вскармливания. В тех случаях, когда такой возможности нет и кормление грудью продолжается, АМП может применяться по строгим показаниям, при этом необходимо тщательно сопоставить пользу от его применения с возможным риском для грудного ребенка.

Запрещено — применение препарата во время кормления грудью противопоказано.

Источник — www.antibioic.ru

**ИНДУКТОРЫ И ИНГИБИТОРЫ ИЗОФЕРМЕНТОВ
ЦИТОХРОМА Р-450**

Изофермент	Индукторы	Ингибиторы	
CYP _{1A2}	Инсулин Никотин Омепразол ПАУ Рифампицин Фенитоин Фенобарбитал	Дилтиазем Кларитроми- цин Мексилетин Мибефрадил Ритонавир	Тиклопидин Флувоксамин Фторхинолоны Циметидин Эритромицин
CYP _{2A6}	Фенобарбитал	Ритонавир	
CYP _{2B6}	Фенобарбитал Фенитоин	Орфенанад- рин	
CYP _{2C9}	Рифампицин	Амиодарон Диклофенак Дисульфирам Зафирлукаст Кетопрофен Ко-тримокса- зол Метронида- зол	Ритонавир Сульфанил- амиды Фенилбутазон Флувастатин Флувоксамин Флуконазол Циметидин
CYP _{2C19}	Барбитураты Рифампицин	Омепразол Ритонавир Толбутамид	Флувоксамин Флуоксетин
CYP _{2D6}	—	Амиодарон Галоперидол Дезипрамин Кломипра- мин Мибефрадил Пропафенон	Ритонавир Серталин Флувоксамин Флуоксетин Хинидин Циметидин
CYP _{2E1}	Изониазид Кетоновые тела Этанол	Дисульфирам Ритонавир	—
CYP _{3A4}	ГКС Дексаметазон Карбамазепин Рифампицин Сульфинпиразон Фенилбутазон	Азитромицин Дилтиазем Зафирлукаст Зилеутон Индинавир Интракона- зол	Ранитидин Ритонавир Саквинавир Сок грейпфрута Тролеандоми- цин Флувоксамин

Изофермент	Индукторы	Ингибиторы	
	Фенитоин Фенобарбитал	Кетоконазол Кларитромицин Клотримазол Метронидазол Мибефрадил Миконазол Омепразол	Флуконазол Флуоксетин Хинидин Циметидин Ципрофлоксацин Эритромицин
	Венлафаксин Галоперидол Дебризохин Дезипрамин Дексфенфлурамин Доксепин Донепезил Мапротилин Мексилетин Меперидин Метоксиамфетамин Метопролол Минаприн	Рисперидон Спартеин Тамоксифен Тимолол Тиоридазин Тразодон Трамадол	Хлорпромазин Циклобензаприн Энкаинид
CYP _{2E1}	Парацетамол Галотан Дапсон Изониазид Изофлуран Кофеин Ритонавир Севофлуран	Тамоксифен Теofilлин Фенол	Хлороксазон Энфлуран Этанол
CYP _{3A4}	Азитромицин Алпразолам Алфентанил Амитриптилин Амлодипин Астемизол Аторвастатин Буспирон Бусульфан Дапсон Дексаметазон Декстрометорфан Каннабиноиды Карбамазепин Цизаприд	Кетоконазол Лансопрозол Лозартан Мибефрадил Миконазол Паклитаксел Правастатин Преднизон Хинидин Хинин Ритонавир Рифампин Саквинавир Серталиин Дилтиазем	Такролимус Тамоксифен Темазепам Терфенадин Тестостерон Триазолам Верапамил Винбластин Винкристин R-варфарин Зилеутон Кларитромицин Эритромицин Нитрендипин Церивастатин

Изофермент	Индукторы	Ингибиторы	
	Клиндамицин Кломипрамин Клоназепам Кокаин Хлорфенирамин Циклобензаприл Циклофосфамид Циклоспорин Этопозид Фелодипин Фентанил Фексофенадин Ифосамид Имипрамин Индинавир Исрадипин Циклоспорин А Нелфинавир Финастерид Таксол Залеплон Прогестерон Сальметерол Силденафил	Нифедипин Нисолдипин Галоперидол Лидокаин Мидазолам	Ловастатин Метадон Одансестрон Эстрадиол Диазепам
CYP _{3A5}	Винбластин Винкристин Кортизол Ловастатин Мидазолам Миртазапин	Нифедипин Терфенадин Тестостерон	Триазолам Этинилэстрадиол

MacKichan J. J. Protein binding drug displacement interactions fact or fiction? // *Clin. Pharmacokinet.*— 1989.— Vol. 16.— P. 65—73.

Lumholtz B., Siersbaek-Nielsen K., Skovsted L. et al. Sulfamethizole-induced inhibition of diphenylhydantoin, tolbutamide, and warfarin metabolism // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1975.— Vol. 17.— P. 731—734.

Приложение II

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. АНТИИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Сокраще- ния	Расшифровка сокращений
«пируэт»	«torsade de pointes»
5-НТ	5-гидроксиทริปтамин
Al	алюминий
As	мышьяк
Au	золото
AUC	площадь под кривой «концентрация—время»
AV	атриовентрикулярный(-ая)
Bi	висмут
Ca	кальций
CaCl ₂	кальция хлорид
Cl	хлор
C _{max}	максимальная концентрация
C _{min}	минимальная концентрация
Co	кобальт
Cr	хром
C _{ss}	равновесная концентрация
Cu	медь
Da	дальтон
Fe	железо
Hb	гемоглобин
HCl	хлористоводородная кислота
Hg	ртуть
Ig	иммуноглобулин
K	калий
KCl	калия хлорид
Li	литий
Mg	магний
mKu	миллиКюри
Mn	марганец
n. vagus	блуждающий нерв
Na	натрий
NaCl	натрия хлорид
NMDA	N-метил-D-аспаргат
Pb	свинец
Pg	простагландин
Pt	платина
SA	синоатриальный(-ая)
Sn	олово
T _{1/2}	период полувыведения
TC _{max}	время, необходимое для достижения максимальной кон- центрации

Сокраще- ния	Расшифровка сокращений
WPW	синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта
Zn	цинк
АД	артериальное давление
АДГ	антидиуретический гормон
АДФ	аденозиндифосфат
АИК	аппарат искусственного кровообращения
АКТГ	адренкортикотропный гормон
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АМФ	аденозинмонофосфат
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АСК	ацетилсалициловая кислота
АСТ	аспарагинаминотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфат
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БМКК	блокатор «медленных» кальциевых каналов
в/а	внутриартериально
в/в	внутривенно
в/к	внутрикожно
в/м	внутримышечно
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВМК	внутриматочный контрацептив
ВСД	вегетативно-сосудистая дистония
Вт	ватт
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
ГГТ	гамма-глутаминтрансфераза
ГИНК	гидразид изоникотиновой кислоты
ГКС	глюкокортикостероид(-ный, -ная)
ГМГ-КоА	3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А
ГОКМП	гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия
ГРФ	гонадотропин-рилизинг фактор
Гц	герц
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
дес. ложка	десертная ложка (10 мл)
ДМСО	диметилсульфоксид
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕД	единицы действия
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИНД	индивидуальная насыщающая доза
ИПД	индивидуальная поддерживающая доза
кап	капля (капли)
кв.м.	квадратный метр
кв.см	квадратный сантиметр
кДж	килоджоуль
КДО	конечно-диастолический объем
КИЕ	калликреиновая ингибирующая единица

Сокращения	Расшифровка сокращений
КК	клиренс креатинина
ккал	килокалория
КМП	кардиомиопатия
КоА	коэнзим А
КОМТ	катехол-О-метилтрансфераза
КОС	кислотно-основное состояние
КСО	конечно-систолический объем
куб.м.	кубический метр
КФК	креатинфосфокиназа
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛГРФ	лютеинизирующего гормона релизинг фактор
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛЕ	липолитическая единица
ЛЖ	левый желудочек
ЛОР	оториноларингология
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЛС	лекарственное средство
мА	миллиампер
МАО	моноаминоксидаза
МБк	мегабеккерели
МЕ	международные единицы
мес	месяц
МИБП	медицинский медико-биологический препарат
мкг	микрограмм
мкл	микролитр
мкмоль	микромоль
МКС	минералокортикостероид
мм рт.ст.	миллиметр ртутного столба
ммоль	миллимоль
МНН	международное непатентованное наименование
МОК	минутный объем крови = сердечный выброс – объем крови, изгоняемый левым желудочком за 1 мин
мол. масса	молекулярная масса
мОсм	миллиОсм
МПК	минимальная подавляющая концентрация
МРТ	магнитно-резонансная томография
мэкв	миллиэквивалент
нг	нанограмм
СН	сердечная недостаточность
нм	нанометр
нмоль	наномоль
НПВП	нестероидный противовоспалительный препарат
об.	объемный
ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ	острое респираторное заболевание

Сокращения	Расшифровка сокращений
Осм	Осмоль — единица осмотического давления, равная молекулярной массе растворенного вещества в граммах, деленной на число ионов или других частиц, на которые оно диссоциирует в растворе
ОФВ	объем форсированного выдоха
ОЦК	объем циркулирующей крови
п/к	подкожно
ПАБК	пара-аминобензойная кислота
ПАВ	поверхностно-активное вещество
ПАСК	пара-аминосалициловая кислота
ПЕ	протеолитические единицы
пг	пикограмм
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПСВ	пиковая скорость выдоха
ПУВА-терапия	разновидность фотохимиотерапии
РНК	рибонуклеиновая кислота
РЭС	ретикулоэндотелиальная система
сем.	семейство
СКВ	системная красная волчанка
СМА	симпатомиметическая активность
СМЖ	спинномозговая жидкость
СНД	средняя насыщающая доза
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПД	средняя поддерживающая доза
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ССС	сердечно-сосудистая система
СССУ	синдром слабости синусного узла
ст.	стадия (степень)
ст. ложка	столовая ложка (15 мл)
СТГ	соматотропный гормон
Т ₃	трийодтиронин
Т ₄	тироксин
ТГ	триглицериды
ТИК	тиоинозиновая кислота
ТТГ	тиреотропный гормон
ТТГРФ	тиреотропного гормона релизинг фактор
ТТС	трансдермальная терапевтическая система
УЗ	ультразвук
УЗИ	ультразвуковое исследование
УОК	ударный объем крови = ударный выброс — объем крови, изгоняемый левым желудочком за 1 сокращение
УФ	ультрафиолетовый(ое)
ф. к.	функциональный класс
ФДЭ	фосфодиэстераза
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФНО	фактор некроза опухоли
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ХГ	хорионический гонадотропин

Сокращения	Расшифровка сокращений
ХЕ	хлебные единицы
ХНЗЛ	хронические неспецифические заболевания легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦОГ	циклооксигеназа
ч. ложка	чайная ложка (5 мл)
ЧМТ	черепно-мозговая травма
ЧСС	число сердечных сокращений
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭДТА	этилендиаминотетраацетат
ЭКГ	электрокардиограмма (-графия)
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ЭхоКГ	эхокардиограмма (-графия)
ЭЭГ	электроэнцефалограмма (-графия)
ЯМР	ядерно-магнитный резонанс

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛС

1. Антибиотики

1.1. Аминогликозиды

1.1.1. Аминогликозиды I поколения

1.1.1.1. Аминогликозиды I поколения для системного применения

Биомицин
 Дигидрострептомицин
 Канамицин
 Мономицин
 Неомицин
 Стрептомицин
 Стрептосалюзид

1.1.1.2. Аминогликозиды I поколения для местного применения

Фрамицетин

1.1.2. Аминогликозиды II поколения

1.1.2.1. Аминогликозиды II поколения для системного применения

Гентамицин
 Нетилмицин
 Сизомицин
 Тобрамицин

1.1.2.2. Аминогликозиды II поколения для местного применения

Гентамицин
 Тобрамицин

1.1.3. Аминогликозиды III поколения

1.1.3.1. Аминогликозиды III поколения для системного применения

Амикацин

1.1.4. Аминогликозиды в составе комбинированных препаратов

1.1.4.1. Аминогликозиды в составе комбинированных препаратов для местного применения

Бацитрацин + Неомицин
 Бацитрацин + Неомицин + Полимиксин В
 Гентамицин + Бетаметазон
 Гентамицин + Бетаметазон + Клотримазол
 Гентамицин + Дексаметазон
 Натамицин + Неомицин + Гидрокортизон
 Неомицин + Дексаметазон
 Неомицин + Клостебол
 Неомицин + Нистатин + Полимиксин В

Неомицин + Полимиксин В + Дексаметазон
Неомицин + Полимиксин В + Лидокаин
Неомицин + Флуоцинолона ацетонид

1.2. Ансамицины

1.2.1. Монокомпонентные препараты для системного применения

Рифабутин
Рифамицин
Рифампицин

1.2.2. Ансамицины в составе комбинированных препаратов для системного применения

Изониазид + Рифампицин
Изониазид + Рифампицин + Пиразинамид
Изониазид + Рифампицин + Пиразинамид + Этамбутол
Изониазид + Рифампицин + Пиридоксин
Изониазид + Рифампицин + Этамбутол

1.3. Антибиотики гликопептидной структуры

1.3.1. Антибиотики гликопептидной структуры для системного применения

Ванкомицин
Тейкопланин

1.4. Антибиотики полипептидной структуры

1.4.1. Антибиотики полипептидной структуры монокомпонентные

1.4.1.1. Антибиотики полипептидной структуры монокомпонентные для системного применения

Полимиксин В
Полимиксин М
Ристомицин

1.4.1.2. Антибиотики полипептидной структуры монокомпонентные для местного применения

Грамицидин
Фузафунжин

1.4.2. Антибиотики полипептидной структуры в составе комбинированных препаратов

1.4.2.1. Антибиотики полипептидной структуры в составе комбинированных препаратов для местного применения

Бацитрацин + Неомицин + Полимиксин В
Неомицин + Полимиксин В + Дексаметазон
Офтальмотрим
Полидекса с фенилефрином
Фрамицетин + Дексаметазон

1.5. β-Лактамные антибиотики

1.5.1. Пенициллины

- 1.5.1.1. Пенициллины биосинтетические для системного применения
 - Бензатина бензилпенициллин
 - Бензатина бензилпенициллин + Бензилпенициллин прокаина
 - Бензатина бензилпенициллин + Бензилпенициллин прокаина + Бензилпенициллин
 - Бензатина феноксиметилпенициллин
 - Бензилпенициллин
 - Новоцин
 - Пенициллин прокаина
 - Феноксиметилпенициллин
- 1.5.1.2. Пенициллины полусинтетические для системного применения
 - 1.5.1.2.1. Пенициллины полусинтетические широкого спектра, разрушающиеся пенициллиназой
 - Азлоциллин
 - Амоксициллин
 - Амоксициллин + Метронидазол
 - Ампициллин
 - Карбенициллин
 - Карфециллин
 - Пиперациллин
 - 1.5.1.2.2. Пенициллины полусинтетические, устойчивые к пенициллиназе
 - Оксациллин
 - 1.5.1.2.3. Пенициллины широкого спектра в комбинации с пенициллиназоустойчивыми пенициллинами
 - Ампициллин + Оксациллин
 - 1.5.1.2.4. Пенициллины широкого спектра в комбинации с ингибиторами β-лактамаз
 - Амоксициллин + Клавулановая кислота
 - Ампициллин
 - Ампициллин + Сульбактам
 - Пиперациллин + Тазобактам
 - Сультамициллин
 - Тикарциллин + Клавулановая кислота
- 1.5.2. Цефалоспорины
 - 1.5.2.1. Цефалоспорины I поколения для системного применения
 - Цефадроксил
 - Цефазолин
 - Цефалексин
 - Цефалотин
 - 1.5.2.2. Цефалоспорины II поколения для системного применения
 - Цефаклор

- Цефамандол
 - Цефокситин
 - Цефуроксим
 - 1.5.2.3. Цефалоспорины III поколения для системного применения
 - Цефиксим
 - Цефоперазон
 - Цефотаксим
 - Цефтазидим
 - Цефтибутен
 - Цефтизоксим
 - Цефтриаксон
 - 1.5.2.4. Цефалоспорины IV поколения для системного применения
 - Цефепим
 - 1.5.2.5. Цефалоспорины в комбинации с ингибиторами β -лактамаз для системного применения
 - Цефоперазон + Сульбактам
 - 1.5.3. Карбапенемы
 - 1.5.3.1. Карбапенемы для системного применения
 - Имипенем + Циластатин
 - Меропенем
 - Эртапенем натрия
 - 1.5.4. Монобактамы
 - 1.5.4.1. Монобактамы для системного применения
 - Азтреонам
- 1.6. Линкозамиды
 - 1.6.1. Линкозамиды для системного применения
 - Клиндамицин
 - Линкомицин
- 1.7. Макролиды
 - 1.7.1. Монокомпонентные препараты
 - 1.7.1.1. Монокомпонентные препараты для системного применения
 - Азитромицин
 - Джозамицин
 - Кларитромицин
 - Мидекамицин
 - Олеандомицин
 - Рокситромицин
 - Спирамицин
 - Эритромицин
 - 1.7.2. Макролиды в составе комбинированных препаратов
 - 1.7.2.1. Макролиды в составе комбинированных препаратов для системного применения
 - Пилобакт
 - Эрициклин
 - 1.7.2.2. Макролиды в составе комбинированных препаратов для местного применения
 - Бензамидин
 - Зинерит
 - Протэгентин
- 1.8. Тетрациклины
 - 1.8.1. Монокомпонентные препараты

- 1.8.1.1. Монокомпонентные препараты для системного применения
 - Доксициклин
 - Окситетрациклин
 - Тетрациклин
- 1.8.1.2. Монокомпонентные препараты для местного применения
 - Дитетрациклин
- 1.8.2. Тетрациклины в составе комбинированных препаратов
 - 1.8.2.1. Тетрациклины в составе комбинированных препаратов для системного применения
 - Гастростат
 - Олеандомицин + Тетрациклин
 - Тетрациклин + Нистатин
 - Эрициклин
 - 1.8.2.2. Тетрациклины в составе комбинированных препаратов для местного применения
 - Колбиоцин
 - Конусы зубные с тетрациклином и анестезирующими веществами
 - Окситетрациклин + Гидрокортизон
 - Оксициклозол
 - Эубетал антибиотик
- 1.9. Прочие антибиотики**
 - 1.9.1. Прочие антибиотики для системного применения
 - Диэтаноламина фузидат
 - Капреомицин
 - Спектиномицин
 - Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат
 - Фосфомицин
 - Фузидиевая кислота
 - Хлорамфеникол
 - Циклосерин
 - 1.9.2. Прочие антибиотики для местного применения
 - Гелиомицин
 - Мупироцин
 - Фузидиевая кислота
 - Хлорамфеникол

2. Противогрибковые препараты

- 2.1. Антибиотики**
 - 2.1.1. Антибиотики для системного применения
 - Амфотерицин В
 - Амфотерицин В липосомальный
 - Гризеофульвин
 - Леворин
 - Натамицин
 - Нистатин
 - 2.1.2. Антибиотики для местного применения
 - Амфотерицин В
 - Гризеофульвин
 - Леворин

Натамицин
Неомицин + Нистатин + Полимик-
син В
Нистатин

2.2. Азолы

2.2.1. Азолы для системного применения

Итраконазол
Кетоконазол
Флуконазол

2.2.2. Азолы для местного применения

Бифоназол
Изоконазол
Кетоконазол
Клотримазол
Миконазол
Оксиконазол
Тиоконазол
Циклопирокс
Эконазол

2.3. Азолы в комбинации с другими препаратами

2.3.1. Азолы в комбинации с другими препаратами для местного применения

Гентамицин + Бетаметазон + Кло-
тримазол
Мазипредон + Миконазол
Травокорт

2.4. Прочие противогрибковые препараты

2.4.1. Прочие противогрибковые препараты для системного применения

Амфотерицин В + Метилглюкамин
Каспофунгин
Микогептин
Тербинафин

2.4.2. Прочие противогрибковые препараты для местного применения

Аморолфин
Гризеофульвин + Салициловая ки-
слота
Деквалиния хлорид
Дустундан
Кандид Б
Микосептин
Нафтифин
Октицил
Омоконазол
Тербинафин
Тержинан
Толциклат
Травокорт
Ундециленовая кислота
Ундециленовая кислота + Ундеци-
ленат меди
Ундециленовая кислота + Ундеци-
ленат цинка + Салициламид

Хлорнитрофенол
Чистотела трава

3. Противомаларийные препараты

3.1. Противомаларийные препараты для системного применения

Гидроксихлорохин
Мефлохин
Пириметамин
Примахин
Прогуанил
Фансидар
Хинин
Хиноцид
Хлорохин

1.4. Противомикробные препараты

4.1. Нитрофураны

4.1.1. Нитрофураны для системного применения

Нитрофурал
Нитрофурантоин
Нифурател
Нифуроксазид
Фуразидин

4.1.2. Нитрофураны для местного применения

Нитрофурал
Фуразидин

4.2. Оксихинолины

4.2.1. Оксихинолины для системного применения

Нитроксолин
Хлорхинальдол

4.2.2. Оксихинолины для местного применения

Оксихинолин
Хлорхинальдол

4.3. Сульфаниламиды

4.3.1. Монокомпонентные препараты

4.3.1.1. Монокомпонентные препараты для системного применения

Салазодиметоксин
Сульфагуанидин
Сульфадиазин натрия
Сульфадиметоксин
Сульфадимидин
Сульфакарбамид
Сульфален
Сульфаметоксипиридазин
Сульфамонетоксин
Сульфаниламид
Сульфатиазол
Сульфациетамид
Сульфазтидол
Фталилсульфапиридазин
Фталилсульфатиазол

- 4.3.1.2. Монокомпонентные препараты для местного применения
 Мафенид
 Сульфадиазин серебра
 Сульфаметоксипиридазин
 Сульфаниламид
 Сульфатиазол серебра
 Сульфацетамид
- 4.3.2. Сульфаниламиды в комбинации с триметопримом
 4.3.2.1. Сульфаниламиды в комбинации с триметопримом для системного применения
 Ко-тримоксазол
 Сульфаметрол + Триметоприм
 Сульфоамометоксин + Триметоприм
- 4.4. Фторхинолоны**
- 4.4.1. Фторхинолоны для системного применения
 Гемифлоксацин
 Левофлоксацин
 Ломефлоксацин
 Моксифлоксацин
 Норфлоксацин
 Офлоксацин
 Пефлоксацин
 Спарфлоксацин
 Ципрофлоксацин
- 4.4.2. Фторхинолоны для местного применения
 Ломефлоксацин
 Норфлоксацин
 Офлоксацин
- 4.5. Хиноксалины**
- 4.5.1. Хиноксалины для системного применения
 Гидроксиметилхиноксалиндиоксид
 Хиноксидин
- 4.5.2. Хиноксалины для местного применения
 Гидроксиметилхиноксалиндиоксид
- 4.6. Хинолоны**
- 4.6.1. Хинолоны для системного применения
 Налидиксовая кислота
 Оксолиновая кислота
 Пипемидовая кислота
- 4.7. Прочие препараты**
- 4.7.1. Прочие препараты для системного применения
 Лизоцим
 Линезолид
 Метронидазол
 Хлорофиллипт
- 4.7.2. Прочие препараты для местного применения
 Лизоцим
 Метронидазол
 Хлорофиллипт
 Чистотела трава
 Эвкалипта прутовидного препарат

5. Противопротозойные препараты

5.1. Нитрофураны

5.1.1. Нитрофураны для системного применения

Нитрофурал
Нифурател
Фуразолидон

5.1.2. Нитрофураны для местного применения

Нитрофурал

5.2. Оксихинолины

5.2.1. Оксихинолины для системного применения

Нитроксолин
Хлорхинальдол

5.2.2. Оксихинолины для местного применения

Хлорхинальдол

5.3. Прочие препараты

5.3.1. Прочие препараты для системного применения

Айланта плод
Аминитрозол
Аминоакрихин
Аминохинол
Амоксициллин + Метронидазол
Гастростат
Интетрикс
Метронидазол
Натрия рибонуклеат
Ниморазол
Нитростерилметилдиэтиламинобу-
тилменоксихинолина трифосфат
Орнидазол
Пилобакт
Секнидазол
Солюсурьмин
Тенонитрозол
Тинидазол
Хиниофон
Чеснока настойка
Эметин

5.3.2. Прочие препараты для местного применения

Аминитрозол
Ацетарсол
Ацетарсол + Сульфаниламид
Бензалкония хлорид
Гиналгин
Метрогил дента
Метронидазол
Метронидазол + Миконазол
Нистатин + Нифурател
Нитростерилметилдиэтиламинобу-
тилменоксихинолина трифосфат
Тержинан
Хиниофон
Цидипол
Чистотела трава

6. Противотуберкулезные и противолепрозойные препараты

6.1. Противотуберкулезные антибиотики

6.1.1. Ансамицины для системного применения

6.1.1.1. Монокомпонентные препараты

Рифабутин
Рифамицин
Рифампицин

6.1.1.2. Ансамицины в составе комбинированных препаратов

Изониазид + Рифампицин
Изониазид + Рифампицин + Пира-
зинамид
Изониазид + Рифампицин + Пира-
зинамид + Этамбутол
Изониазид + Рифампицин + Этам-
бутол

6.1.2. Прочие препараты для системного применения

Виомицин
Капреомицин
Стрептосалюзид
Циклосерин

6.2. Другие противотуберкулезные монокомпонентные препараты

6.2.1. Другие противотуберкулезные монокомпонентные пре- параты для системного применения

Аминосалициловая кислота
Беласк
Изониазид
Метазид
Опиниазид
Пиразинамид
Протионамид
Теризидон
Теоацетазон
Фтивазид

**АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ И СИНОНИМЫ
АНТИИНФЕКЦИОННЫХ ЛС**

МНН	Синонимы
<p>H.influenzae+Kl.ozae-nae+Kl.pneumoniae+Moxarella catarrhalis+St.aureus+Str.pneumoniae+Str.pyogenes+Str.viridans лизаты& [МИБП] Абакавир [противовирусное средство] Абакавир+Ламивудин+Зидовудин& [противовирусное средство] Азитромицин [антибиотик-азалид]</p>	<p>Бронхо-Ваксом взрослый; Бронхо-Ваксом детский; Бронхо-мунал; Бронхо-мунал П Зиаген Тризивир</p>
<p>Азлоциллин [антибиотик-пенициллин полусинтетический] Азулен+альфа-Токоферола ацетат+Мяты перечной масло+Пихтовое масло+Тимол+Эвкалиптовое масло& [противомикробное средство растительного происхождения]</p>	<p>Азивок; Азитрал; Азитрокс; Азитромицин-АКОС; Азитромицин; Азитромицина дигидрат; Азитромицина моногидрат; Азитроцин 0.25 г в капсулах; Зи-фактор; Зитролид; Зитроцин; Сумазид; Сумамед; Сумамед форте; Сумамецин; Сумамокс; Хемомицин Азлоциллина натриевая соль</p>
<p>Айланта плод& [противомикробное и противопротозойное средство растительного происхождения]</p>	<p>Эвкасепт Айланта плод; Айланта плодов настойка</p>
<p>Альбендазол [антигельминтное средство]</p>	<p>Альбендазол; Альбендазола таблетки 0.2 г; Немозол</p>
<p>Алюминия ацетат [антисептическое средство]</p>	<p>Бурова жидкость</p>
<p>Амбазон [антисептическое средство]</p>	<p>Фарингосепт</p>
<p>Амикацин [антибиотик-аминогликозид]</p>	<p>Амикацин; Амикацина сульфат; Амикин; Амикозит; Селемицин; Хемацин</p>

МНН	Синонимы
Амилметакрезол+Дихлорбензиловый спирт & [противомикробное комбинированное средство]	Аджисепт; Аджисепт классический; Астрасепт; Горпилс; Колдакт Лорпилс; Лайтел; Лорпилс; Септорал; Стрепсилс; Суприма-ЛОР; Эльфасепт
Амилметакрезол+Дихлорбензиловый спирт+Ментол & [противомикробное комбинированное средство]	Нео-Ангин Н; Стрепсилс с ментолом и эвкалиптом; Фарингопилс
Аминитрозол [противопротозойное средство]	Нитазол; Нитазола аэрозоль; Нитазола пессарии; Нитазола суспензия 2.5%; Нитазола таблетки 0.1 г; Суппозитории вагинальные с нитазолом 0.12 г (на лазуполе G)
Аминобензойная кислота [противовирусное средство]	Актипол; Кислота п-аминобензойная
Аминосалициловая кислота [противотуберкулезное средство]	Монопас; Натрия пара-аминосалицилат; Натрия пара-аминосалицилата гранулы; Натрия пара-аминосалицилата раствор 3%; Натрия пара-аминосалицилата таблетки (растворимые в кишечнике) 0.5 г; Натрия пара-аминосалицилата таблетки 0.5 г; Натрия пара-аминосалицилата таблетки покрытые оболочкой 0.5 г; Пазер; ПАСК-Акри
Амоксициллин [антибиотик-пенициллин полусинтетический]	Амоксисар; Амоксициллин; Амоксициллин в капсулах 0.25 г; Амоксициллин Ватхэм; Амоксициллина натриевая соль стерильная; Амоксициллина порошок для суспензии 5 г; Амоксициллина таблетки; Амоксициллина тригидрат; Амосин; Оспамокс; Раноксил; Флемоксин Солютаб; Хиконцил
Амоксициллин+Клавулановая кислота & [антибиотик-пенициллин полусинтетический+бета-лактамаз ингибитор]	Амоклан Гексал; Амоксиклав; Амоксициллина натриевая соль+Клавуланат калия 5:1; Аугментин; Курам;
Аморолфин [противогрибковое средство]	Медоклав; Панклав; Ранклав Лоцерил

МНН	Синонимы
Ампициллин [антибиотик-пенициллин полусинтетический]	Ампициллин-АКОС; Ампициллин-КМП; Ампициллин-Ферейн; Ампициллин; Ампициллин в капсулах 0.25 г; Ампициллин Ватхэм; Ампициллин инъекция; Ампициллин натрия стерильный; Ампициллина натрия стерильная; Ампициллина натрия стерильная; Ампициллина натрия стерильная; Ампициллина натрия стерильная; Ампициллина порошок для суспензий 5 г; Ампициллина тригидрат; Ампициллина тригидрат в капсулах 0.25 г; Ампициллина тригидрата таблетки 0.25 г; Зетсил; Стандациллин
Ампициллин+Оксациллин & [антибиотик комбинированный (пенициллины полусинтетические)]	Ампиокс-натрий; Ампиокс в капсулах 0.25 г; Ампициллин, Оксациллин-Боримед; Ампициллин+Оксациллин в капсулах; Оксамп-натрий; Оксамп; Оксампицин; Оксамсар
Ампициллин+Сульбактам & [антибиотик-пенициллин полусинтетический+бета-лактамаз ингибитор]	Амписид; Сулациллин; Сульгасин; Уназин
Ампренавир [противовирусное средство]	Агенераза
Амфотерицин В [противогрибковое средство]	Амфолип; Амфотерицин В; Амфотерицин В для внутривенного введения; Амфотерицина В мазь 30 000 ЕД/г; Фунгизон
Амфотерицин В липосомальный [противогрибковое средство]	Амбизом
Амфотерицин В+Метилглюкамин & [противогрибковое средство]	Амфоглюкамин; Амфоглюкамина таблетки 0.1 г
Аскорбиновая кислота+Зверобоя травы экстракт+Календулы цветков экстракт+Солодки корней экстракт+Тысячелистника травы экстракт+Шиповника плодов экстракт & [противомикробное средство растительного происхождения]	Фарингал
Аскорбиновая кислота+Камфора+Ментол+Тимол & [антисептическое средство]	Аскосепт

МНН	Синонимы
Ацетарсол [противопротозойное средство]	Ацетарсол; Осарбон; Осарбон суппозитории вагинальные (на лазуполе G); Осарсол
Ацетарсол+Сульфаниламид & [противопротозойное средство]	Осарцид; Осарцид суппозитории вагинальные (на лазуполе G)
Ацикловир [противовирусное средство]	Ацигерпин; Ацикловир-АКОС; Ацикловир-Акри; Ацикловир-Акри мазь; Ацикловир-Акри таблетки 0.2 г; Ацикловир-КМП; Ацикловир-Н. С.; Ацикловир; Ацикловир Гексал; Ацикловир Стада Международный; Ацикловира мазь 5%; Ацикловира таблетки 0.2 г; Ацикlostад международный; Веро-Ацикловир; Виворакс; Виролекс; Герпевир; Герперакс; Герпесин; Зовиракс; Ловир; Медовир; Провирсан; Цикловир; Цикловирал Седико; Цитивир Бактиспорин; Споробактерин; Споробактерин жидкий Банеоцин
Бациллоус субтилис & [МИБП - эубиотик]	
Бацитрацин+Неомицин & [антибиотик комбинированный (антибиотик полипептидный+антибиотик-аминогликозид)]	
Беклометазон+Клотримазол & [глюкокортикостероид+противогрибковое средство]	Кандид Б
Бензалкония хлорид [антисептическое средство, дезинфицирующее средство, контрацептивное средство для местного применения]	Иншидин экстра Н; Катацел; Лайнабио; Лизанин ОП-РЕД; Макси-Дез; Микро 10+; Микро кват; НД-1; Септустин; Фарматекс
Бензалкония хлорид+Левоментол+Мяты перечной масло+Тимол+Эвкалипта листьев масло & [антисептическое средство]	Септолете; Септолете Д без сахара
Бензалкония хлорид+Повидона сополимер с кротоновой кислотой & [антисептическое средство]	Катапола раствор 10%
Бензалкония хлорид+Террилин & [антисептическое средство]	Катаферм; Катаферм 50 ПЕ
Бензалкония хлорид+Тримекан & [антисептическое средство]	Катацел А

МНН	Синонимы
Бензатина бензилпенициллин [антибиотик-пенициллин]	Бензатин бензилпенициллин; Бензатин бензилпенициллин стерильный; Бензатинбензилпенициллин; Бензатинбензилпенициллин стерильный; Бензициллин-1; Бициллин-1; Ретарпен; Экстенциллин Бензициллин-5; Бициллин-5; Дициллин-5
Бензатина бензилпенициллин+Бензилпенициллин прокаина & [антибиотик-пенициллин]	Бензициллин-3; Бициллин-3; Дициллин-3
Бензатина бензилпенициллин+Бензилпенициллин прокаина+Бензилпенициллин & [антибиотик-пенициллин]	Бензэтония хлорид
Бензетония хлорид [противомикробное средство]	Бензилбензоат-Русфар; Бензилбензоат; Бензилбензоат медицинский; Бензилбензоата гель; Бензилбензоата мазь; Бензилбензоата медицинского мазь; Бензилбензоата эмульсия 20%; Бенсокрил Антискаб
Бензилбензоат [противочесоточное средство]	Мирамистин-Дарница; Мирамистин; Мирамистина раствор 0.01%; Септомирин
Бензилбензоат+Камфора & [противочесоточное средство]	Бензилпенициллин-КМП; Бензилпенициллина калиевая соль; Бензилпенициллина калиевая соль кристаллическая; Бензилпенициллина натриевая соль; Бензилпенициллина натриевая соль кристаллическая; Бензилпенициллина натриевая соль стерильная; Бензилпенициллина новокаиновая соль; Бензилпенициллина новокаиновая соль стерильная; Пенициллин G натриевая соль; Пенициллин G натриевая соль стерильная; Пенициллина G натриевая соль стерильная; Прокаин пенициллин G 3 мега
Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония хлорида моногидрат & [антисептическое средство]	Базирон AC; Экларан 10; Экларан 5
Бензилпенициллин [антибиотик-пенициллин]	Бензойная кислота
Бензоила пероксид [антисептическое средство]	Березовый деготь
Бензойная кислота & [антисептическое средство]	
Березовый деготь & [антисептическое средство растительного происхождения]	

МНН	Синонимы
Бетаметазон+Фузидовая кислота & [глюкокортикостероид+антибиотик полициклической структуры]	Фузикорт
Бефения гидроксинафтоат [антительминтное средство]	Нафтамон; Нафтамона "К" таблетки покрытые оболочкой; Нафтамона таблетки (растворимые в кишечнике) Биомасса бифидобактерий лиофилизированная; Биомасса бифидобактерий сухая; Бифидобактерии сухие; Бифидумбактерин; Бифидумбактерин в капсулах; Бифидумбактерин в порошке; Бифидумбактерин в таблетках; Бифидумбактерин сухой; Бифидумбактерин сухой в свечах; Бифидумбактерин форте; БифоВир порошок; Лиобифидум сухой Пробифор
Бифидобактерии бифидум & [МИБП - эубиотик]	
Бифидобактерии бифидум+Активированный уголь & [МИБП - эубиотик]	
Бифидобактерии бифидум+Бифидобактерии лонгум & [МИБП - эубиотик]	Бифилонг сухой
Бифидобактерии бифидум+Кишечные палочки & [МИБП - эубиотик]	Бификол сухой
Бифидобактерии бифидум+Лизоцим & [МИБП - эубиотик]	Бифилиз (Вигел); Бифилиз сухой (ВИГЭЛ)
Бифоназол [противогрибковое средство]	Бифасам; Бифоназол; Бифоназола крем 1%; Бифоназола присыпка 1%; Бифоназола раствор 1%; Бифосин; Бифоспор; Микоспор
Борная кислота [антисептическое средство]	Борная кислота; Борная мазь 5%; Борной кислоты 3 г, глицерина 50 г, спирта этилового 70% до 100 мл; Борной кислоты раствор в глицерине 10%; Борной кислоты раствор спиртовой
Борная кислота+Гексаметилентетрамин+Тальк+Натрия тетраборат+Салициловая кислота+Свинца ацетат+Формальдегид+Цинка оксид & [антисептическое средство]	Теймурова паста
Бриллиантовый зеленый & [антисептическое средство]	Бриллиантового зеленого раствор спиртовой; Бриллиантовый зеленый

МНН	Синонимы
Бромнафтохинон & [противовирусное средство]	Бонавир; Бонафтон; Бонафтона мазь; Бонафтона мазь глазная 0.05%; Бонафтона таблетки (растворимые в кишечнике); Бонафтона таблетки для детей (растворимые в кишечнике)
Бутоконазол [противогрибковое средство]	Бутоконазола нитрат
Валацикловир [противовирусное средство]	Валтрекс
Валганцикловир [противовирусное средство]	Вальцит
Ванкомицин [антибиотик-гликопептид]	Ванколед; Ванкомицин-Тева; Ванкомицина гидрохлорид; Ванкоцин; Ванмиксан; Веро-Ванкомицин; Эдидин
Виомицин [антибиотик-аминогликозид]	Флоримицина сульфат
Висмута субгаллат [антисептическое и вяжущее средство]	Висмута галлат основной (Дерматол); Дерматол; Дерматоловая мазь
Висмута субгаллат+Деготь & [антисептическое средство]	Дерматоло-дегтярный линимент
Висмута субнитрат [антисептическое кишечное и вяжущее средство, антисептическое средство]	Висмута нитрат основной; Висмутотвая мазь 10%
Висмута субнитрат+Магния карбонат+Натрия гидрокарбонат+Аира корневища+Крушины кора & [антисептическое кишечное и вяжущее средство]	Викаир; Викрам
Висмута субнитрат+Магния карбонат+Натрия гидрокарбонат+Аира корневища+Крушины кора+Рутозид+Келлин & [антисептическое кишечное и вяжущее средство]	Викалин
Висмута трикалия дицитрат & [антисептическое кишечное и вяжущее средство]	Вентрисол; Де-Нол
Водорода пероксид & [антисептическое средство, дезинфицирующее средство, противопаркинсоническое средство]	Водорода перекись медицинская; Оксизин; Перекиси водорода раствор; Перекиси водорода раствор концентрированный (Пергидроль); Перекиси водорода раствор спиртовой 1.5%; Перекись водорода
Вориконазол [противогрибковое средство]	Вифенд

МНН	Синонимы
Ганцикловир [противовирусное средство]	Цимевен
Гексэтидин [антисептическое средство]	Гексорал; Стоматидин
Гелиомицин [антибиотик]	Гелиомицин; Гелиомициновая мазь 4%
Гентамицин [антибиотик-аминогликозид]	Гентамицин-АКОС; Гентамицин-К; Гентамицин-М. Дж.; Гентамицин-Ферейн; Гентамицин; Гентамицина сульфат-Дарница; Гентамицина сульфат; Гентамицина сульфат 0.08 г; Гентамицина сульфат стерильный; Гентамицина сульфата аэрозоль; Гентамицина сульфата раствор 0.3%; Гентамицина сульфата раствор для инъекций 4%; Гентамициновая мазь 0.1%; Гентацикол
Гентамицин+Бетаметазон& [антибиотик-аминогликозид+глюкокортикостероид]	Белогент; Бетагенот; Гаразон; Дипрогент; Целестодерм-В с гарамицином
Гентамицин+Бетаметазон+Клотримазол& [глюкокортикостероид+антибиотик-аминогликозид+противогрибковое средство]	Акридерм ГК; Тридерм
Гентамицин+Дексаметазон& [антибиотик-аминогликозид+глюкокортикостероид]	Декса-Гентамицин
Гентамицин+Лидокаин+Этоний& [антибиотик-аминогликозид+местный анестетик]	Лигентен
Гентамицин+Фузидовая кислота& [антибиотик комбинированный]	Фугентин
Гидрокортизон+Фузидовая кислота& [глюкокортикостероид+антибиотик полициклической структуры]	Фуцидин Г
Гидрокортизон+Хлорамфеникол& [глюкокортикостероид+антибиотик]	Кортомицетин
Гидроксиметилхиноксилиндиоксид& [противомикробное средство - хиноксалин]	Диксин; Диоксилин; Диоксидина мазь 5%; Диоксидина раствор для инъекций 0.5%; Диоксидина раствор для инъекций 1%; Диоксипласт; Хиндиокс
Гидроксиметилхиноксилиндиоксид+Тримекаин& [антисептическое средство+местный анестетик]	Диоксизоль

МНН	Синонимы
Гидроксиметилхиноксалиндиоксид+Тримекаин+Метилурацил & [антисептическое средство+местный анестетик]	Галагран; Диоксиколь
Гидрохлорохин [противомаларийное средство]	Плаквенил
Глицерол+Мяты перечной масло+Сульфаниламид+Сульфатиазол+Тимол+Эвкалиптовое масло & [антисептическое средство]	Ингалипт
Глюкопиранозидметилбутенилтригидроксифлаванол & [противовирусное средство]	Флакозид; Флакозида таблетки 0.1 г
Грамицидин С [антибиотик полипептидный]	Грамицидин С; Грамицидина С таблетки защечные 1.5 мг (1500 ЕД); Грамицидиновая паста; Граммидин Гризеофульвин-форте; Гризеофульвин; Гризеофульвина суспензия; Гризеофульвина таблетки по 0.125 г Гризеофульвина линимент 2.5%; Гримексал; Гримелан
Гризеофульвин [противогрибковое средство]	
Гризеофульвин+Салициловая кислота & [противогрибковое средство]	
Дапсон [противотуберкулезное и противолепрозное средство]	Диафенилсульфон; Диафенилсульфона таблетки
Деготь+Мед+Трески печени жир+Этакридин & [антисептическое средство]	Конькова мазь с дегтем
Деготь+Мыло зеленое+Нафталанская нефть+Сера & [противочесоточное средство]	Вилькинсона мазь
Деготь+Сера & [противочесоточное средство]	Серно-дегтярная мазь
Декаметилетдиметилментоксикарбонилметиламмония дихлорид & [антисептическое средство]	Декаметоксин; Декаметоксина раствор 0.02% (глазные капли); Декаметоксина раствор спиртовой 0.05%; Декаметоксина таблетки 0.1 г
Деквалиния хлорид [антисептическое средство]	Декамин; Декамина карамель 0.00 015 г; Декаминовая мазь
Дексаметазон+Тобрамицин & [глюкокортикостероид+противомикробное средство]	ТобраДекс; Тобразон
Десмодиума канадского экстракт & [противовирусное средство растительного происхождения]	Хелепин Д; Хелепина Д раствор 0.2%; Хелепина Д таблетки покрытые оболочкой 0.1 г; Хелепиновая мазь Д
Джозамицин [антибиотик-макролид]	Вильпрафен

МНН	Синонимы
Дигидрострептомицин [антибиотик-аминогликозид]	Пасомицин
Диданозин [противовирусное средство]	Видекс
Диэтиламинопентилнитрофурил винилхинолин карбоксамид& [антисептическое средство]	Хинифурил; Хинифурила мазь 0.5%
Диэтилкарбамазин [антгельминтное средство]	Дитразин; Дитразина фосфат; Дитразина цитрата таблетки
Доксициклин [антибиотик-тетрациклин]	Апо-Докси; Вибрамицин; Доксал; Доксидар; Доксициклин-АКОС; Доксициклин-Ферейн; Доксициклин; Доксициклин Штада; Доксициклина гидрохлорид; Доксициклина гидрохлорид 0.1 г; Доксициклина гидрохлорид 0.1 г в капсулах; Доксициклина гидрохлорид в капсулах; Доксициклина гидрохлорида таблетки покрытые оболочкой 0.1 г; Медомицин; Юнидокс солутаб
Ели шишки& [антисептическое средство растительного происхождения]	Ели обыкновенной шишки
Залцитабин [противовирусное средство]	Хивид
Зидовудин [противовирусное средство]	Азидотимидин (Тимазид); Азидотимидин (Тимазид) в капсулах 0.1 г; Вудазидин; Зидовудин-Ферейн; Зидовудин; Ретровир; Тимазид; Тимазид (Азидотимидин)
Идоксуридин [противовирусное средство]	Офтан Иду
Изоконазол [противогрибковое средство]	Гино-травоген овулум; Травоген
Изониазид [противотуберкулезное средство]	Изозид 200; Изониазид-АКОС; Изониазид-Дарница; Изониазид-Н. С.; Изониазид-Ферейн; Изониазид; Изониазид (Тубазид); Изониазида раствор для инъекций 10%; Изониазида таблетки
Изониазид+Пиразинамид& [противотуберкулезное комбинированное средство]	Фтизопирам
Изониазид+Пиридоксин& [противотуберкулезное комбинированное средство]	Изозид комп.300 мг Н

МНН	Синонимы
Изониазид+Протионамид+Дапсон& [противотуберкулезное комбинированное средство]	Изопродиад
Изониазид+Рифампицин& [противотуберкулезное комбинированное средство]	Зукокс Плюс; Изо-Эремфат; Римактазид; Рифинаг; Тибинекс
Изониазид+Рифампицин+Пиразинамид& [противотуберкулезное комбинированное средство]	Зукокс; Римкур 3-ФДС; Римкур 3-ФДС интермиттент; Трикокс
Изониазид+Рифампицин+Пиразинамид+Этамбутол& [противотуберкулезное комбинированное средство]	АКТ-4; Зукокс Е; Комбитуб; Майрин-П; Римстар 4-ФДС; Рукокс-4; Тетра-кокс; Форкокс
Изониазид+Рифампицин+Пиразинамид+Этамбутол+Пиридоксин& [противотуберкулезное комбинированное средство]	Изокомб; Репин В6
Изониазид+Рифампицин+Пиридоксин& [противотуберкулезное комбинированное средство]	Рифакомб
Изониазид+Рифампицин+Этамбутол& [противотуберкулезное комбинированное средство]	Майрин
Изониазид+Этамбутол& [противотуберкулезное комбинированное средство]	Фтизоэтам; Эбунекс
Изопропилсорален+Изопропенилдигидросорален& [противогрибковое средство]	Анмарин; Анмарина гель 1%; Анмарина линимент 1%; Анмарина раствор 0.25%
Импипенем+Циластатин& [антибиотик (карбапенем+почечной дегидропептидазы блокатор)]	Тиснам
Иммуноглобулин антирабический& [МИБП - глобулин]	Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий; Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий (Иммуноглобулин антирабический)
Иммуноглобулин антитимотарный& [МИБП - глобулин]	Антилимфолин; Антилимфолин Кз; Антилимфолин Кр; АТГ-Фрезениус С; Атам; Иммуноглобулин антилимфоцитарный (АЛГ); Тимоглобулин
Иммуноглобулин против гепатита В человека& [МИБП - глобулин]	Антигеп; Иммуноглобулин против гепатита В человека; Неогепатект

МНН	Синонимы
Иммуноглобулин против клещевого энцефалита& [МИБП - глобулин]	Иммуноглобулин против клещевого энцефалита из сыворотки крови лошади жидкий; Иммуноглобулин против клещевого энцефалита человека жидкий; Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита; Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита для внутривенного введения
Иммуноглобулин против цитомегаловируса& [МИБП - глобулин]	Цитотект
Иммуноглобулин противобутилинический человека& [МИБП - глобулин]	Иммуноглобулин противобутилинический человека для внутривенного введения; Иммуноглобулин противобутилинический человека
Иммуноглобулин противогриппозный человека& [МИБП - глобулин]	Иммуноглобулин противогриппозный человека
Иммуноглобулин противодифтерийный человека& [МИБП - глобулин]	Иммуноглобулин противодифтерийный человека для внутривенного введения
Иммуноглобулин противокклюшный антитоксический человека& [МИБП - глобулин]	Иммуноглобулин противокклюшный антитоксический человека жидкий
Иммуноглобулин противолептоспирозный& [МИБП - глобулин]	Иммуноглобулин противолептоспирозный из сыворотки крови волон жидкий
Иммуноглобулин противостолбнячный человека& [МИБП - глобулин]	Иммуноглобулин противостолбнячный человека; Иммуноглобулин человека противостолбнячный
Иммуноглобулин человека антирезус Rho[D]& [МИБП - глобулин]	БэйРоу-Ди; Иммуноглобулин G анти-резус Rh0 (D) моноклональный человека (концентрат); Иммуноглобулин G моноклональный человеческий анти-резус Rh0 (D); Иммуноглобулин антирезус Rh0 (D) человека; Иммуноглобулин антирезус Rh0 (D) человека лиофилизированный; Иммуноглобулин человека антирезус Rho (D); Резоклон Иммуноглобулин, обогащенный IgM человеческий для перорального применения сухой; Пентаглобин

МНН	Синонимы
Иммуноглобулин человеческий нормальный & [МИБП - глобулин]	Габриглобин (Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения сухой); Гамимун Н; Гамма Глобулин Хуман раствор 16%; И. Г. Вена Н. И. В.; Имбиогам; Иммуновенин; Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения; Иммуноглобулин человека нормальный; Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения жидкий; Интраглобин; Октагам; Сандоглобулин; Хумаглобин; Эндобулин С/Д Криксиван
Индинавир [противовирусное средство]	
Итраконазол [противогрибковое средство]	Ирунин; Итразол; Итраконазол пеллеты; Итрамикол; Орунгал; Орунгамин; Орунит; Румикоз
Йод & [антисептическое средство]	Йод-Синко; Йод; Йод мелкокристаллический быстрорастворимый; Йода раствор спиртовой; Йода раствор спиртовой 3%; Йодные таблетки
Йод+Калия йодид & [антисептическое средство]	Йод; Йода раствор спиртовой 5%; Йода раствор спиртовой 5% в ампулах; Йодиол; Йодонат
Йод+Калия йодид+Глицерол & [антисептическое средство]	Люголя раствор с глицерином
Йод+Калия йодид+Глицерол+Уксусная кислота & [антисептическое средство]	Йодуксун-1; Йодуксун-2; Йодуксун-3
Йодантипирин & [противовирусное средство]	Йодантипирин; Йодантипирина таблетки 0.1 г
Календулы цветки & [антисептическое средство растительного происхождения]	Доктор Тайсс мазь календулы; Календула; Календула мазь; Календулы настойка; Ноготков цветки; Ноготков цветки в порошке
Календулы цветки+Ромашки цветки+Солодки корни+Череды трава+Шалфея листья+Эвкалипта прутовидного листья & [антисептическое средство растительного происхождения]	Элекасол
Калия перманганат [антисептическое средство]	Калия перманганат
Камфора+Касторовое масло+Ментол+Нитрофура-рал+Эвкалиптовое масло & [антисептическое средство]	Камфомен

МНН	Синонимы
Камфора+Ментол+Метилсалицилат+Эвкалипта листьев масло & [антисептическое средство]	Ингакамф
Канамицин [антибиотик-аминогликозид]	Канамицин-АКОС; Канамицин-КМП; Канамицина моносulfат; Канамицина моносulfата таблетки; Канамицина сульфат; Канамицина сульфата раствор для инъекций 5%; Пленки глазные с канамицином Капастат; Капоцин Медамин; Медамина таблетки 0.1 г
Капреомицин [антибиотик]	Карбенициллина динариевая соль;
Карбендацим & [антигельминтное средство]	Карбенициллина динариевая соль 1 г
Карбенициллин [антибиотик-пенициллин полусинтетический]	Панавир
Картофеля побегов экстракт & [противовирусное средство растительного происхождения]	Карфециллина натриевая соль; Карфециллина натриевая соль в капсулах 0.25 г
Карфециллин [антибиотик-пенициллин полусинтетический]	Кансидас
Каспофунгин [противогрибковое средство]	Бризорал; Ветозорал; Кетоконазол-ФПО; Кетоконазол; Ливарол; Микозорал; Низорал; Ороназол; Перхотал Диа-Биофлор; Колибактерин сухой
Кетоконазол [противогрибковое средство]	Биноклар; Веро-Кларитромицин; Клабакс; Кларбакт; Кларитромицин; Кларитромицин Протекх; Клацид; Клацид СР; Клеримед; Фромилид
Кишечные палочки & [МИБП - эубиотик]	Далацин; Далацин Т; Далацин Ц; Далацин Ц фосфат; Клиндамицин; Клиндамицина гидрохлорида моногидрат; Клиндамицина фосфат; Клиндафер; Клиндацин
Кларитромицин [антибиотик-макролид]	Амиклон; Антифунгол; Имидил; Йенамазол 100; Кандибене; Кандид-В6; Кандид; Кандизол; Канестен; Канизон; Катризол; Кломазол; Клотримазол-Акри; Клотримазол-Акри мазь; Клотримазол; Клотримафарм; Клотриран; Менстан; Фактодин; Фунгицип
Клиндамицин [антибиотик-линкозамид]	
Клотримазол [противогрибковое средство]	

МНН	Синонимы
Ко-тримоксазол [противомикробное комбинированное средство (сульфаниламид+фолиевой кислоты синтеза ингибитор)]	Бактрим; Бактрим форте; Берлоцид 480; Би-Септин; Бикотрим; Бисептин; Бисептол; Брифесептол; Гросептол; Двасептол; Ко-тримоксазол-ICN; Ко-тримоксазол-Акри; Ко-тримоксазол-Акри таблетки 0.12 г; Ко-тримоксазол-Биосинтез; Ко-тримоксазол-СТИ; Ко-тримоксазол-Тева; Ко-тримоксазол-Тева Форте; Ко-тримоксазол-ФПО; Ко-тримоксазол; Ко-тримоксазола-Акри таблетки 0.48 г; Котримоксазол Ватхэм; Котримол; Котрифарм 480; Ориприм; Ранкотрим; Септрин; Суметролим; Циплин Инсадол
Кукурузных рылец экстракт & [противомикробное средство растительного происхождения]	
Лактобактерии ацидофильные & [МИБП - зубиотик]	Ацилакт; Ацилакт в свечах; Ацилакт в таблетках; Ацилакт сухой; Биобактон сухой; Биомасса ацидофильных лактобактерий сухая; Лактобактерии ацидофильные сухие; Лактобактерин; Лактобактерин в порошке; Лактобактерин в свечах; Лактобактерин сухой
Лактобактерии ацидофильные+Грибки кефирные & [МИБП - зубиотик]	Аципол в таблетках; Аципол сухой
Ламивудин [противовирусное средство]	Зеффикс; Эпивир ТриТиСи
Ламивудин+Зидовудин & [противовирусное средство]	Комбивир
Левамизол [антитгельминтное средство]	Декарис; Левамизола гидрохлорид; Левамизола гидрохлорида таблетки 0.15 г
Леворин [противогрибковое средство]	Леворидон; Леворидона гранулы для детей 2500 мкг/г (125 000 ЕД/г); Леворидона таблетки защечные; Леворин; Леворина натриевая соль 4 мг (200 000 ЕД); Леворина порошок для суспензий 4 000 000 ЕД; Леворина таблетки вагинальные; Леворина таблетки защечные 500 000 ЕД; Левориновая мазь 500 000 ЕД/г
Левофлоксацин [противомикробное средство - фторхинолон]	Таваник

МНН	Синонимы
Лейкопластырь& [антисептическое средство]	Лейкопластырь бактерицидный
Леспедезы копечниковой экстракт& [противовирусное средство растительного происхождения]	Хелепин; Хелепина таблетки покрытые оболочкой 0.1 г; Хелепиновая мазь
Лидокаин+Ромашки цветков настойка& [антисептическое средство+местный анестетик]	Камистад
Линезолид [противомикробное средство - оксазолидинон]	Зивокс
Линкомицин [антибиотик-линкозамид]	Линкомицин-АКОС; Линкомицин; Линкомицина гидрохлорид; Линкомицина гидрохлорид в капсулах 0.25 г; Линкомицина гидрохлорид моногидрат; Линкомицина гидрохлорида раствор для инъекций 30%; Линкомициновая мазь 2%; Линкоцин; Медоглицин; Пленки с линкомицином Ксенаквин; Ломацин; Ломефлокс; Ломефлоксацин гидрохлорид; Ломефлоксацина гидрохлорид; Ломфлокс; Максаквин; Окацин Калетра
Ломефлоксацин [противомикробное средство - фторхинолон]	
Лопинавир+Ритонавир& [противовирусное средство]	
Лука репчатого лукович экстракт& [противомикробное средство растительного происхождения]	Аллилчеп
Мазипредон+Миконазол& [глюкокортикостероид+противогрибковое средство]	Микозолон
Мафенид [противомикробное средство - сульфаниламид]	Мафенида ацетат; Мафенида ацетата мазь 10%
Мебендазол [антигельминтное средство]	Вермокс; Веро-Мебендазол; Вормин;
Меди сульфат& [антисептическое средство]	Мебендазол Меди сульфат
Ментол+Камфора+Хлорбутанол+Эвкалиптовое масло& [антисептическое средство]	Каметон
Ментол+Фенилсалицилат& [антисептическое средство]	Ментол 1 г, фенилсалицилат 3 г, вазелиновое масло 96 г; Ментосал
Ментол+Эвкалипта листьев масло& [противомикробное средство растительного происхождения]	Пектусин; Эваменол

МНН	Синонимы
Ментол+Эвкалипта листьев настойка& [антисептическое средство растительного происхождения]	Смесь для ингаляций; Эвкатол
Мепакрин [антигельминтное средство]	Акрихин; Акрихина таблетки покрытые оболочкой 0.05 г
Меропенем [антибиотик-карбапенем]	Меронем
Метазид [противотуберкулезное средство]	Метазид; Метазида таблетки
Метенамин [противомикробное средство]	Гексаметилентетрамин (Уротропин); Гексаметилентетрамина раствор для инъекций 40%; Гексаметилентетрамина таблетки
Метилтиониния хлорид [антисептическое средство]	Метиленового синего раствор водный 1%; Метиленового синего раствор спиртовой 1%; Метиленовый синий
Метилгурацил+Облепихи масло+Сульфаэтидол натрия& [антисептическое средство растительного происхождения]	Гипозоль
Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксидоминдол карбоновой кислоты этиловый эфир& [противовирусное иммуностимулирующее средство]	Арбидол-ЛЭНС; Арбидол; Арбидола таблетки покрытые оболочкой 0.1 г
Метронидазол [противомикробное и противопротозойное средство]	Акваметро; Апо-Метронидазол; Клион; Метрогил; Метрозол; Метролакэр; Метрон; Метронидазол-АКОС; Метронидазол-Рос; Метронидазол-Русфар; Метронидазол-ТАТ; Метронидазол-Тева; Метронидазол-Фаркос; Метронидазол; Метронидазол в/в Браун; Метронидазол Ватхэм; Метронидазол Никомед; Метронидазола гемисукцинат; Метронидазола гемисукцинат для инъекций; Метронидазола таблетки 0.25 г; Розамет; Розекс; Трихазол; Трихоброл; Трихопол; Флагил; Эфлоран
Метронидазол+Миконазол& [противомикробное комбинированное средство (противомикробное и противопротозойное средство+противогри)]	Клион-Д 100; Нео-Пенотран
Метронидазол+Хлоргексидин& [противомикробное средство]	Метрогил Дента; Метрогил дента профессиональный; Метрозол Дента

МНН	Синонимы
Мефлохин [противомалярийное средство]	Лариам
Мидекамицин [антибиотик-макролид]	Макропен
Миконазол [противогрибковое средство]	Гинезол 7; Гино-Дактарин; Дактарин; Микозон
Моксифлоксацин [противомикробное средство - фторхинолон]	Авелокс
Мочевины пероксид [антисептическое средство]	Гидроперит; Гидроперита таблетки
Мупиродин [антибиотик]	Бактробан
Налидиксовая кислота [противомикробное средство - хинолон]	Налидиксовая кислота; Невиграмон; Неграм
Натамицин [противогрибковое средство]	Пимафуцин
Натамицин+Неомицин+Гидрокортизон& [глюкокортикостероид+антибиотик-аминогликозид+противогрибковое средство]	Пимафукурт
Натрия тетраборат& [антисептическое средство]	Натрия тетраборат; Натрия тетрабората (Буры) раствор в глицерине 20%
Натрия уснинат& [антисептическое средство]	Натрия уснинат; Натрия уснината раствор в пихтовом бальзаме; Натрия уснината раствор спиртовой 1%
Нафтифин [противогрибковое средство]	Экзодерил
Невирапин [противовирусное средство]	Вирамун
Нелфинавир [противовирусное средство]	Вирасепт
Неомицин [антибиотик-аминогликозид]	Неомицин-Ферейн; Неомицина сульфат; Неомицина сульфат (Мицерин); Неомицина сульфата таблетки; Неомициновая мазь Дексона
Неомицин+Дексаметазон& [антибиотик-аминогликозид+глюкокортикостероид]	
Неомицин+Полимиксин	Макситрол; Полидекса
В+Дексаметазон& [антибиотики-аминогликозид и циклический полипептид+глюкокортикостероид]	

МНН	Синонимы
Неомицин+Полимиксин В+Лидокаин& [антибиотик комбинированный (антибиотики: аминогликозид+циклический полипептид+местный анестетик)]	Анауран
Неомицин+Полимиксин В+Нистатин& [антибиотик комбинированный (антибиотики: аминогликозид+полиен+циклический полипептид)]	Полижинакс
Неомицин+Флуоцинолона ацетонид& [антибиотик-аминогликозид+глюкокортикостероид]	Синалар Н; Флуцинар Н
Нетилмицин [антибиотик-аминогликозид]	Нетромицин
Никлозамид [антигельминтное средство]	Фенасал; Фенасала таблетки 0.25 г
Ниморазол [противопротозойное средство]	Наксоджин
Нистатин [противогрибковое средство]	Нистатин; Нистатина гранулы для детей 100 000 ЕД/г; Нистатина таблетки покрытые оболочкой; Нистатина таблетки покрытые оболочкой 500 000 ЕД; Нистатиновая мазь 100 000 ЕД в 1 г; Нистатиновая мазь 100 000 ЕД/г; Свечи с нистатином; Суппозитории вагинальные с нистатином
Нистатин+Нифурател& [противомикробное комбинированное средство (противомикробное и противопротозойное средство+противогри)]	Макмирор комплекс
Нитроксилин [противомикробное и противопротозойное средство - оксихинолин]	5-нитрокс; 5-НОК; Нитроксилин-АКОС; Нитроксилин-УБФ; Нитроксилин; Нитроксилина таблетки покрытые оболочкой 0.05 г
Нитростирилметилдиэтиламинобутилменоксихинолина трифосфат& [противопротозойное средство]	Суппозитории вагинальные с трихомонацидом; Трихомонацид; Трихомонацида таблетки 0.05 г

МНН	Синонимы
Нитрофура л [противомикробное и противопротозойное средство - нитрофуран]	Лифузоль; Фурапласт (с Перхлорвинилом); Фурацилин-АКОС; Фурацилин; Фурацилина раствор 0.02% (стерильный); Фурацилина раствор спиртовой 1:1500; Фурацилина таблетки 0.1 г; Фурацилина таблетки для наружного употребления 0.02 г; Фурацилиновая мазь 0.2%; Фурацилиновая паста
Нитрофурантоин [противомикробное средство - нитрофуран]	Фурадонин; Фурадонина таблетки; Фурадонина таблетки для детей 0.03 г (растворимые в кишечнике); Фурадонина таблетки растворимые в кишечнике 0.1 г Макмирор
Нифурател [противомикробное и противопротозойное средство - нитрофуран]	Макмирор
Нифуроксазид [противомикробное средство - нитрофуран]	Диастат; Нифуроксазид; Энтерофурил; Эрсефурил
Норфлоксацин [противомикробное средство - фторхинолон]	Анквин; Гиравлок; Локсон-400; Негафлокс; Нолицин; Норбактин; Норилет; Нормакс; Норфлоксацин; Ренор; Софазин; Ютибид
Облепихи крушиновидной листьев экстракт & [противовирусное средство растительного происхождения]	Гипорамин; Гипорамин лиофилизированный для растворов 0.02 г; Гипорамин таблетки сублингвальные 0.02 г; Гипораминовая мазь 0.5%; Суппозитории вагинальные с гипорамином 0.05 г; Суппозитории ректальные с гипорамином 0.05 г Оксациллин-АКОС; Оксациллин-Ферейн; Оксациллин; Оксациллин натрия; Оксацилина натриевая соль; Оксацилина натриевая соль (стерильная); Оксацилина натриевая соль 0.25 г в капсулах; Оксацилина натриевая соль стерильная; Оксацилина натриевой соли таблетки Мифунгар крем
Оксациллин [антибиотик-пенициллин полусинтетический]	
Оксиконазол [противогрибковое средство]	
Окситетрациклин [антибиотик-тетрациклин]	Окситетрациклина гидрохлорид; Окситетрациклина гидрохлорида таблетки покрытые оболочкой 100 000 ЕД; Окситетрациклина дигидрат
Окситетрациклин+Гидрокортизон & [антибиотик-тетрациклин+глюкокортикостероид]	Гиоксизон; Оксизон; Оксикорт

МНН	Синонимы
Окситетрациклин+Эритромицин& [антибиотик комбинированный]	Эрициклин в капсулах 0.25 г
Оксихинолин [противомикробное средство - оксихинолин]	Хинозив; Хинозол
Оксалиновая кислота [противомикробное средство - хинолон]	Диоксацин; Диоксацина таблетки 0.25 г
Октилциклопропанкарбоновая кислота& [противогрибковое средство]	Октицил; Октицила раствор 1%; Октициловая мазь 1%
Олеандомицин [антибиотик-макролид]	Олеандомицина фосфат; Олеандомицина фосфата таблетки покрытые оболочкой 125 000 ЕД
Олеандомицин+Тетрациклин& [антибиотик комбинированный (антибиотики: макролид+тетрациклин)]	Олететрин в капсулах 0.25 г (250 000 ЕД); Олететрина таблетки покрытые оболочкой
Омоконазол [противогрибковое средство]	Микогал
Опниазид [противотуберкулезное средство]	Салюзид растворимый; Салюзиды растворимого раствор 5% в ампулах
Орнидазол [противопротозойное средство]	Гайро; Дазолик; Тиберал
Осельтамивир [противовирусное средство]	Тамифлю
Офлоксацин [противомикробное средство - фторхинолон]	Веро-Офлоксацин; Джеофлокс; Заноцин; Заноцин ОД; Офло; Офлоксацин-ICN; Офлоксацин-АКОС; Офлоксацин-Промед; Офлоксацин-ФПО; Офлоксацин; Офлоксин; Офломак; Таривид; Тариферид; Таричин
Офлоксацин+Лидокаин& [противомикробное средство - фторхинолон]	Офлокаин-Дарница
Пенцикловир [противовирусное средство]	Вектавир
Пефлоксацин [противомикробное средство - фторхинолон]	Абактал; Пелокс-400; Пефлоксацин-АКОС; Пефлоксацина мезилат; Пефлоксацина мезилата таблетки покрытые оболочкой 0.2 г; Пефлоксацина мезилата таблетки покрытые оболочкой 0.4 г; Юникпеп
Пиклоксидин [противомикробное средство]	Витабакт
Пипемидовая кислота [противомикробное средство - хинолон]	Веро-Пипемидин; Палин; Пиламин; Пимидель; Пипегал; Пипелин; Пипем; Пипемидовая кислота; Уропимид

МНН	Синонимы
Пиперазина адипат& [антигельминтное средство]	Пиперазин; Пиперазина адипинат; Пиперазина адипината раствор для детей 5%; Пиперазина адипината таблетки; Пиперазина адипината таблетки 0.5 г
Пиперациллин [антибиотик-пенициллин полусинтетический]	Пиперациллина натриевая соль стерильная; Пициллин
Пиперациллин+Тазобактам& [антибиотик-пенициллин полусинтетический+бета-лактамаз ингибитор]	Тазоцин
Пиразинамид [противотуберкулезное средство]	Веро-Пиразинамид; Линамид; Макрозид; Пза-Смба; Пизина; Пиразинамид-Акри; Пиразинамид-НИККА; Пиразинамид; Пиразинамида таблетки 0.5 г; Пирафат Гельминтокс; Немоцид; Пирантел
Пирантел [антигельминтное средство]	Гельминтокс; Немоцид; Пирантел
Приметамин [противомалярийное средство]	Хлоридин; Хлоридина таблетки
Повидон-Йод [антисептическое средство, дезинфицирующее кожное средство]	Аквазан; Бетадин; Вокадин; Йодовидон; Йодовидона раствор 1%; Йодоксид; Йодофлекс; Октасепт; ПВП-Йод; Повидон-йод; Повидон йод пена
Повидон-Йод+Калия йодид& [антисептическое средство]	Йодопирон; Йодопириновая мазь; Сульйодовизоль; Сульйодопирон
Поливинокс& [антисептическое средство]	Бальзам Шостаковского; Винилин; Винилин (Шостаковского бальзам); Поливинилин-Русфар Ваготил
Поликрезулен [антисептическое средство]	Ваготил
Полимиксин В [антибиотик-полипептид циклический]	Полимиксина В сульфат
Полимиксин М [антибиотик-полипептид циклический]	Полимиксина-М-сульфат; Полимиксина-М-сульфата таблетки 500 000 ЕД; Полимиксина М сульфата линимент 10 000 ЕД/г; Полимиксиновая мазь
Празиквантел [антигельминтное средство]	Азинокс; Азинокса таблетки; Бильтрицид
Преднизолон+Клиохинол& [глюкокортикостероид+противогрибковое средство]	Дермозолон
Примахин [противомалярийное средство]	Примахина таблетки
Прогуанил [противомалярийное средство]	Бигумаль; Бигумаля драже 0.1 г; Бигумаля таблетки

МНН	Синонимы
Прокаин+Борная кислота& [антисептическое средство] Прокаин+Нитрофурал& [антисептическое средство] Протионамид [противотуберкулезное средство]	Новокаина 2 г, борной кислоты 3 г, спирта этилового 70% до 100 мл Новокаина 0.66 г, фурацилина 0.066 г, спирта этилового 70% до 100 мл Веро-Протионамид; Петеха; Проницид; Протионамид-Акри; Протионамид; Протомид
Резорцинол& [антисептическое средство] Рибавирин [противовирусное средство]	Резорцин; Резорцина раствор спиртовой Арвирон; Веро-Рибавирин; Виразол; Ребетол; Рибавин; Рибавирин-Био; Рибавирин-ЛЭНС; Рибавирин; Рибавирин Медуна; Рибамидил; Рибамидила таблетки 0.2 г
Римантадин [противовирусное средство]	Альгирем; Полирем; Полирема таблетки 0.139 г; Ремантадин; Ремантадина таблетки 0.05 г; Ремантадина таблетки 50 мг; Ремантадина таблетки покрытые оболочкой 0.05 г;
Ристомидин& [антибиотик полипептидный] Ритонавир [противовирусное средство] Рифабутин [антибиотик-ансамидин] Рифамицин [антибиотик-ансамидин] Рифампицин [антибиотик-ансамидин]	Римантадин-Н. С.; Римантадин-СТИ; Римантадин-УВИ; Римантадин-ФПО; Римантадин; Римантадина гидрохлорид Ристомидина сульфат Норвир Микобутин-Росс; Микобутин; Рифабутин Отофа; Рифогал
Рокситромицин [антибиотик-макролид]	Макокс; Р-цин; Римактан; Римпин; Рифамор; Рифампицин-АКОС; Рифампицин-М. Дж.; Рифампицин-Ферейн; Рифампицин; Рифампицин в капсулах; Рифампицин в капсулах 0.15 г; Рифампицин для инъекций 0.15 г; Тибицин; Эремфат; Эремфат 600 Акритроцин; Брилид; Веро-Рокситромицин; Ровенал; Роксibel; Роксид; Роксилор; Рокситромицин; Рокситромицин Лек; Рулид; Рулицин; Элрокс
Ромашки цветки+Шалфея листья& [противомикробное средство растительного происхождения]	Сальваром; Сбора для ингаляций №1 брикет

МНН	Синонимы
Ромашки цветков экстракт & [антисептическое средство растительного происхождения]	Ромазулан
Ртутн амидохлорид [антисептическое средство]	Ртутн амидохлорид
Саквинавир [противовирусное средство]	Фортоваза
Салициловая кислота+Хлорамфеникол+Цинка оксид & [антисептическое средство]	Левомецетин 5 г, салицилово-цинковая паста 95 г
Салициловая кислота+Цинка оксид & [антисептическое средство]	Гальманин-МФФ; Гальманин; Салицилово-цинковая паста; Цинково-салициловая паста
Сангвинарин+Хелеритрин & [противомикробное средство растительного происхождения]	Губка коллагеновая с сангвиритрином; Сангвиритрин; Сангвиритрина линимент 1%; Сангвиритрина раствор 0.2%; Сангвиритрина таблетки 0.005 г
Свинца оксид & [антисептическое средство]	Диахильная мазь; Свинцовый пластырь простой
Свинца оксид+Канифоль+Терпентинное масло & [антисептическое средство]	Свинцовый пластырь сложный
Секнидазол [противомикробное и противопротозойное средство]	Секнидазол
Сера & [противочесоточное средство]	Сера осажденная; Сера очищенная; Серная мазь простая; Серная простая мазь
Серебра нитрат [антисептическое средство]	Серебра нитрат
Сертаконазол [противогрибковое средство]	Залаин
Сизомицин [антибиотик-аминогликозид]	Сизомицина сульфат; Сизомицина сульфата раствор для инъекций
Софоры японской настойка & [антисептическое средство растительного происхождения]	Софоры японской настойка
Спарфлоксаин [противомикробное средство - фторхинолон]	Респара; Спарбакт; Спарфло
Спектиномицин [антибиотик трициклический]	Кирин; Тробицин
Спирамицин [антибиотик-макролид]	Ровамицин
Ставудин [противовирусное средство]	Веро-Ставудин; Зерит; Ставудин

МНН	Синонимы
Стрептомицин [антибиотик-аминогликозид]	Стрептомицин-КМП; Стрептомицин-хлоркальциевый комплекс; Стрептомицина сульфат; Стрептомицина сульфат стерильный Амписид
Сультамициллин [антибиотик-пенициллин полусинтетический+бета-лактамаз ингибитор]	Сульгин; Сульгина таблетки 0.5 г
Сульфагуанидин [противомикробное средство - сульфаниламид]	Дермазин; Сильведерм; Сульфазина серебряная соль; Сульфаргин
Сульфадиазин [противомикробное средство - сульфаниламид]	Сульфазин
Сульфадиазин натрий [противомикробное средство - сульфаниламид]	Сульфадиметоксин; Сульфадиметоксина таблетки
Сульфадиметоксин [противомикробное средство - сульфаниламид]	Сульфадимезин; Сульфадимезина таблетки
Сульфадимидин [противомикробное средство - сульфаниламид]	Фансидар
Сульфадоксин+Пириметамин& [противомалярийное средство]	Уросульфан; Уросульфана таблетки 0.5 г
Сульфакварбамид [противомикробное средство - сульфаниламид]	Сульфален-меглюмина раствор для инъекций; Сульфален-Н. С.; Сульфален; Сульфален для инъекций; Сульфалена таблетки 0.2 г
Сульфален [противомикробное средство - сульфаниламид]	Сульфаметоксазол
Сульфаметоксазол [противомикробное средство - сульфаниламид]	Пленки глазные с сульфациридазина-натрием; Сульфациридазин; Сульфациридазин натрий; Сульфациридазина таблетки 0.5 г
Сульфаметоксипридазин [противомикробное средство - сульфаниламид]	Лидаприм
Сульфаметрол+Триметоприм& [противомикробное комбинированное средство (сульфаниламид+фолиевой кислоты синтеза ингибитор)]	Сульфамонетоксин; Сульфамонетоксина таблетки 0.5 г
Сульфамонетоксин [противомикробное средство - сульфаниламид]	

МНН	Синонимы
Сульфамонетоксин+Триметоприм& [противомикробное комбинированное средство (сульфаниламид+фолиевой кислоты синтеза ингибитор)] Сульфаниламид [противомикробное средство - сульфаниламид]	Сульфатон; Сульфатон для инъекций Стрептоцид; Стрептоцид белый; Стрептоцид белый растворимый; Стрептоцид растворимый; Стрептоцида линимент 5%; Стрептоцида растворимого линимент 5%; Стрептоцида таблетки; Стрептоцидовая мазь 10%
Сульфаниламид+Аминитрозол& [антисептическое средство]	Стрептонитол-Дарница мазь; Стрептонитол
Сульфасалазин [противомикробное и противовоспалительное кишечное средство]	С. А. С. 500; С. А. С. Энтерик 500; Сульфасалазин-ЕН; Сульфасалазин
Сульфатиазол [противомикробное средство - сульфаниламид]	Норсульфазол; Норсульфазол растворимый; Норсульфазола таблетки; Сульфатиазол натрия
Сульфатиазол серебра [противомикробное средство - сульфаниламид]	Аргосульфан
Сульфациетамид [противомикробное средство - сульфаниламид]	Сульфациетамид натрия; Сульфацил-натрий; Сульфацил-натрия; Сульфацил-натрия раствор 10%-МЭЗ (глазные капли); Сульфацил-натрия раствор 20% в тубик-капельницах; Сульфацил-натрия раствор для инъекций 30%; Сульфацил натрия-ДИА; Сульфацил натрия; Сульфацил натрия раствор 20%; Сульфацил растворимый; Сульфацила растворимого раствор 10% с метилцеллюлозой; Сульфациленд; Сульфациловая мазь 30%
Сульфазидол [противомикробное средство - сульфаниламид]	Этазол-натрия гранулы для детей; Этазол-натрия раствор для инъекций; Этазол; Этазол растворимый; Этазола таблетки
Тейкопланин [антибиотик-гликопептид]	Таргоцид
Тенонитрозол [противопротозойное средство]	Атрикан 250

МНН	Синонимы
Тербинафин [противогрибковое средство]	Бинафин; Брамизил; Ламизил; Ламизил Дермгель; Медофлоран; Микотербин; Онихон; Тербизил; Тербинафина гидрохлорид; Тербинокс; Тербифин; Термикон; Фунготербин; Цидокан; Экзифин Теброфен; Теброфеновая мазь
Тетрабромтетрагидроксицифенил & [противовирусное средство]	Алпизарин; Алпизарина таблетки 0.1 г; Алпизариновая мазь
Тетрагидроксиглукопиранозилксантен & [противовирусное средство]	Оксалин; Оксалиновая мазь; Тетраксалин
Тетраоксотетрагидронафталин & [противовирусное средство]	Имекс; Тетрациклин-АКОС; Тетрациклин; Тетрациклин в капсулах; Тетрациклина гидрохлорид; Тетрациклина гидрохлорида таблетки покрытые оболочкой; Тетрациклина таблетки покрытые оболочкой; Тетрациклина таблетки покрытые оболочкой 0.1 г (100 000 ЕД); Тетрациклина таблетки покрытые оболочкой 50 000 ЕД; Тетрациклиновая глазная мазь 1%; Тетрациклиновая мазь 3%
Тетрациклин [антибиотик-тетрациклин]	Тетрациклина и нистатина по 100 000 ЕД таблетки покрытые оболочкой
Тетрациклин+Нистатин & [антибиотик комбинированный]	Полькортолон ТС
Тетрациклин+Триамцинолон & [антибиотик-тетрациклин+глюкокортикостероид]	Флуимуцил-антибиотик ИТ
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат [антибиотик комбинированный (антибиотик+муколитик)]	Тиментин
Тикациллин+Клавулановая кислота & [антибиотик-пенициллин полусинтетический+бета-лактамаз ингибитор]	Амиксин; Амиксина таблетки 0.125 г; Тилорон
Тилорон [противовирусное средство]	Тимол; Тимол синтетический
Тимол & [антигельминтное средство]	Веро-Тинидазол; Тиниба; Тинидазол-Акри; Тинидазол; Фазижин
Тинидазол [противомикробное и противопротозойное средство]	Солютизон; Тιοацетазон (Тибон); Тιοацетазона таблетки
Тιοацетазон [противотуберкулезное средство]	

МНН	Синонимы
Тобрамицин [антибиотик-аминогликозид]	Бруламицин; Небцин; Тобрамицин; Тобрамицина сульфат для инъекций 0.08 г; Тобрекс Толмицен
Толциклат [противогрибковое средство]	
Трибромфенолят висмута [антисептическое средство]	Ксерофен; Ксероформ; Трибромфенолят висмута
Трибромфенолят висмута+Деготь& [антисептическое средство]	Вишневского мазь; Линимент бальзамический (по Вишневскому)
Трийодрезорцин& [антисептическое средство]	Риодоксол; Риодоксоловая мазь; Трийодрезорцин
Триметоприм [противомикробное средство - фолиевой кислоты синтеза ингибитор]	Триметоприм
Тромантадин [противовирусное средство]	Виру-Мерц серол
Тыквы обыкновенной семена& [антигельминтное средство растительного происхождения]	Тыквы семена
Ундециленовая кислота [противогрибковое средство]	Неофунгин; Ундециленовой кислоты медная соль; Цинка ундециленат
Ундециленовая кислота+Ундециленат меди& [противогрибковое средство]	Ундецин; Ундецин мазь
Ундециленовая кислота+Ундециленат цинка& [противогрибковое средство]	Микосептин
Ундециленовая кислота+Ундециленат цинка+Салициланилид& [противогрибковое средство]	Цинкундан; Цинкундан мазь
Фамцикловир [противовирусное средство]	Фамвир
Феноксиметилпенициллин [антибиотик-пенициллин]	Оспен-750; Оспен; Оспен 750; Пенициллин Фау; Пенициллин Фау калиевая соль; Стар-Пен; Феноксиметилпенициллин; Феноксиметилпенициллин (для суспензии); Феноксиметилпенициллин бензатин Ватхэм; Феноксиметилпенициллин калия; Феноксиметилпенициллина драже 100 000 ЕД; Феноксиметилпенициллина таблетки
Фенол& [антисептическое средство]	Карболовая вода 2%; Фенол чистый; Фенол чистый жидкий; Фенола раствор в глицерине; Феноловая мазь 2%

МНН	Синонимы
Флуконазол [противогрибковое средство]	Веро-Флуконазол; Дифлазон; Дифлюкан; Медофлюкон; Микомакс; Микосист; Микофлюкан; Проканазол; Флузол; Флукозан; Флукомицид Седико; Флуконазол; Флукорал; Флукорик; Флунол; Флусенил; Флюкостат; Флюмикон; Форкан; Фунголон; Цискан Лоринден С
Флуметазон+Клиохинол& [глюкокортикостероид+противогрибковое средство]	Пленки глазные с флореналем; Флоренала мазь глазная 0.5%
Флуоренилглиоксаля бисульфит& [противовирусное средство]	Синалар К
Флуоцинолона ацетонид+Клиохинол& [глюкокортикостероид+противогрибковое средство]	Формидрон
Формальдегид& [антисептическое средство]	Гефин; Фоскарнет натрия
Фоскарнет натрий [противовирусное средство]	Никавир; Никавира таблетки
Фосфазид& [противовирусное средство]	Монурал; Урофосфабол; Фосфомицин натрия Изофра
Фосфомицин [антибиотик]	Софрадекс
Фрамицетин [антибиотик-аминогликозид]	Фтазин; Фтазина таблетки 0.5 г
Фрамицетин+Грамицидин+Дексаметазон& [антибиотики-аминогликозид и циклический полипептид+глюкокортикостероид]	Фталазол-Рос; Фталазол-Русфар; Фталазол-ФПО; Фталазол; Фталазола таблетки 0.5 г; Фталилсульфатазол
Фталилсульфapiридазин& [противомикробное средство - сульфаниламид]	Фтивазид-АКОС; Фтивазид; Фтивазид МС; Фтивазида таблетки Биопарокс
Фталилсульфатазол [противомикробное средство - сульфаниламид]	
Фтивазид [противотуберкулезное средство]	
Фузафунгин [антибиотик полипептидный]	

МНН	Синонимы
Фузидовая кислота [антибиотик полициклической структуры]	Диэтаноламина фузидат; Фузидиевая кислота; Фузидиевой кислоты гранулы для суспензий; Фузидин-натрий; Фузидин-натрия таблетки; Фузидин-натрия таблетки покрытые оболочкой; Фузидин; Фуцидин; Фуциталмик
Фуразидин& [противомикробное средство - нитрофуран]	Фурагин-стандарт; Фурагин; Фурагин растворимый; Фурагин растворимый 10% с натрия хлоридом 90%; Фурагина растворимого 0.05 г с магния карбонатом основным капсулы; Фурагина таблетки 0.05 г; Фурамаг 50 мг
Фуразолидон [противомикробное и противопротозойное средство - нитрофуран]	Фуразолидон; Фуразолидона гранулы для детей; Фуразолидона таблетки 0.05 г
Фуралтадон [противомикробное и противопротозойное средство - нитрофуран]	Фуразолин; Фуразолина таблетки 0.05 г
Хинин [противомалярийное средство]	Хинина гидрохлорид; Хинина гидрохлорида таблетки; Хинина дигидрохлорид; Хинина дигидрохлорида раствор для инъекций 50%; Хинина сульфат; Хинина сульфата таблетки
Хиниофон [противопротозойное средство]	Хиниофон (Ятрен); Хиниофона таблетки 0.25 г
Хлопка семян экстракт+Хлопчатника экстракт& [противовирусное средство растительного происхождения]	Госсипол; Госсипола линимент 3%

МНН	Синонимы
Хлорамфеникол [антибиотик]	D,L-(рацемический) Хлорамфеникол; Д-Л Хлорамфеникол; ДЛ-Хлорамфеникол; Левовинизоль; Левомецетин-АКОС; Левомецетин-Акри линимент 1%; Левомецетин-Акри линимент 2.5%; Левомецетин-Акри линимент 5%; Левомецетин-КМП; Левомецетин-Русфар; Левомецетин-УБФ; Левомецетин; Левомецетин в капсулах; Левомецетин в капсулах 0.25 г; Левомецетина линимент; Левомецетина натрия сукцинат; Левомецетина раствор 0.25%; Левомецетина раствор спиртовой; Левомецетина раствор спиртовой 0.25%; Левомецетина раствор спиртовой 1%; Левомецетина стеарат; Левомецетина стеарата таблетки 0.25 г; Левомецетина сукцинат растворимый; Левомецетина таблетки; Левомецетина таблетки покрытые оболочкой 0.25 г; Левомецетина таблетки пролонгированного действия 0.65 г; Синтомицин-Русфар; Синтомицин; Синтомицина линимент; Суппозитории вагинальные с синтомицином 0.25 г (на лазуполе G); Хлорамфеникол; Хлорамфеникол Лео; Хлорамфеникол стерильный; Хлорамфеникола натрия сукцинат стерильный
Хлорамфеникол+Борная кислота+Этанол & [антисептическое средство]	Левомецетин 2.5 г, борная кислота 1 г, спирт этиловый 70% до 100 мл
Хлорамфеникол+Метилурацил & [антисептическое средство]	Левомеколь
Хлорамфеникол+Метилурацил+Сульфадиметоксин+Тримеканн & [антисептическое средство]	Левосин
Хлорамфеникол+Прокаин+Этанол & [антибиотик+местный анестетик]	Левомецетина 2 г, новокаина 1 г, спирта этилового 70% до 100 мл
Хлорамфеникол+Салициловая кислота+Этанол & [антисептическое средство]	Саледез; Салициловой кислоты 2 г, левомецетина 2 г, спирта этилового 95% до 100 мл

МНН	Синонимы
Хлоргексидин [антисептическое средство]	Амидент; Асептинол С; Асептинол спрей; Ахлез 3000; Бактерицидный пластырь; Гексикон; Дез-яхонт; Дезин; Дезин 0.2; Дезин 0.5; Дези-хэнд; Пливасепт; Пливасепт антисептический крем 1%; Пливасепт П; Сенсисепт; Хлоргексидин; Хлоргексидин биглюконат; Хлоргексидина биглюконат; Хлоргексидина биглюконата раствор 0.05%; Хлоргексидина биглюконата раствор 20%
Хлоргексидин+Лидокаин& [антисептическое средство+местный анестетик]	Инстиллагель; Катеджель с лидокаином
Хлоргексидин+Тетракаин& [антисептическое средство]	Дрилл
Хлорнитрофенол& [противогрибковое средство]	Нитрофунгин; Нихлоргин; Нихлоргина раствор 1%; Нихлофен; Нихлофена раствор 1%
Хлорофиллипт& [противомикробное средство растительного происхождения]	Хлорофиллипт; Хлорофиллипта раствор в масле 2%; Хлорофиллипта раствор спиртовой 0.25%; Хлорофиллипта раствор спиртовой 1%
Хлорохин [противомалярийное средство]	Делагил; Хингамин; Хинтамина таблетки 0.25 г
Хлорхинальдол [противомикробное и противопротозойное средство - оксихинолин]	Хлорхинальдин; Хлорхинальдол; Хлорхинальдола гранулы для детей; Хлорхинальдола таблетки покрытые оболочкой 0.1 г; Хлорхинальдола таблетки покрытые оболочкой для детей 0.03 г
Цефалроксил [антибиотик-цефалоспорин]	Биодроксил; Цефалроксил Ватхэм
Цефазолин [антибиотик-цефалоспорин]	Золин; Золфин; Интразолин; Ифизол; Кефзол; Лизолин; Нацеф; Оризолин; Рефлин; Тотациф; Цезолин; Цефазолин-АКОС; Цефазолин-КМП; Цефазолин-Гева; Цефазолин; Цефазолин "Биохеми"; Цефазолин Ватхэм; Цефазолин натрий; Цефазолин натрия; Цефазолин натрия стерильный; Цефазолина натриевая соль; Цефазолина натриевая соль (стерильная); Цефазолина натриевая соль кристаллическая стерильная; Цефазолина натриевая соль стерильная; Цефамезин; Цефезол
Цефаклор [антибиотик-цефалоспорин]	Верцеф; Цеклор; Цефаклор Стада Международный

МНН	Синонимы
Цефалексин [антибиотик-цефалоспори́н]	Оспенсин; Спорилекс; Цефаклен; Цефалексин-АКОС; Цефалексин-ПНИТИА; Цефалексин-Тева; Цефалексин-Ферейн; Цефалексин; Цефалексин в капсулах 0.25 г; Цефалексина натриевая соль; Цефалексина натриевая соль стерильная; Цефалексина порошок для суспензий 2.5 г; Цефалексина таблетки покрытые оболочкой 0.25 г
Цефалотин [антибиотик-цефалоспори́н]	Цефалотин-АКОС; Цефалотина натриевая соль; Цефалотина натриевая соль для инъекций; Цефалотина натриевая соль стерильная
Цефамандол [антибиотик-цефалоспори́н]	Мандол; Цефамабол; Цефамандола нафат; Цефамандола нафат стерильный; Цефат
Цефепим [антибиотик-цефалоспори́н]	Максипим; Максицеф; Цефепим стерильный
Цефиксим [антибиотик-цефалоспори́н]	Супракс; Цефспан
Цефокситин [антибиотик-цефалоспори́н]	Анаэроцеф; Цефокситин натрия
Цефоперазон [антибиотик-цефалоспори́н]	Дардум; Медоцеф; Операз; Цефобид; Цефоперабол; Цефоперазона дигидрат; Цефоперазона натриевая соль (стерильная); Цефоперазона натриевая соль стерильная
Цефоперазон+Сульбактам& [антибиотик-цефалоспори́н+бета-лактамаз ингибитор]	Сульперазон; Сульперацеф
Цефотаксим [антибиотик-цефалоспори́н]	Дуатакс; Интратаксим; Кефотекс; Клафобрин; Клафоран; Лифоран; Оритаксим; Талцеф; Тарцефоксим; Тиротакс; Цетакс; Цефабол; Цефантрал; Цефосин; Цефотаксим-КМП; Цефотаксим; Цефотаксим натрия; Цефотаксим натрия стерильный; Цефотаксима натриевая соль; Цефотаксима натриевая соль (стерильная); Цефотаксима натриевая соль стерильная; Цефтакс
Цефтазидим [антибиотик-цефалоспори́н]	Биотум; Вицеф; Кефадим; Лоразидим; Орзид; Тизим; Фортадин; Фортазим; Фортоферин; Фортум; Цефзид; Цефтазидим-АКОС; Цефтазидим; Цефтазидим для инъекций; Цефтазидим натрия; Цефтазидим натрия карбонат стерильный; Цефтазидима пентагидрат; Цефтидин

МНН	Синонимы
Цефтибутен [антибиотик-цефалоспорин] Цефтриаксон [антибиотик-цефалоспорин]	Цедекс Азаран; Биотраксон; Ифициф; Лендацин; Лифаксон; Лораксон; Мегинон; Медаксон; Новосеф; Офрамакс; Роцеферин; Роцефин; Стерицеф; Терцеф; Тороцеф; Триаксон; Троксон; Цефаксон; Цефатрин; Цефограм; Цефсон; Цефтриабол; Цефтриаксон-АКОС; Цефтриаксон-КМП; Цефтриаксон-ПНИТИА; Цефтриаксон; Цефтриаксон натрия; Цефтриаксон натрия стерильный; Цефтриаксон Протекх; Цефтриаксона натриевая соль; Цефтриаксона натриевая соль (стерильная); Цефтриаксона натриевая соль стерильная; Цефтрифин
Цефуроксим [антибиотик-цефалоспорин]	Аксетин; Зинацеф; Зиннат; Кетоцеф; Проксим; Суперо; Цефуксим; Цефурабол; Цефутоксим натрия; Цефутоксима натрия стерильный; Цефутоксима натриевая соль; Цефутоксима натриевая соль стерильная
Циацетацид [противотуберкулезное средство]	Циазид
Циклопирокс [противогрибковое средство]	Батрафен; Дафнеджин
Циклосерин [антибиотик]	Циклосерин
Цинка глюконат& [антисептическое средство]	Колд-Из
Цинка оксид+Прокаин+Борная кислота& [антисептическое средство]	Новоцинол
Цинка сульфат+Борная кислота& [антисептическое средство]	Цинка сульфат, Борная кислота; Цинка сульфата 0.25%, борной кислоты 2% раствор в тубик-капельниках; Цинка сульфата 0.25%, борной кислоты 2% раствор стерильный; Цинка сульфата 0.5%, борной кислоты 2% раствор стерильный

МНН	Синонимы
Ципрофлоксацин [противомикробное средство - фторхинолон]	Акваципро; Алципро; Веро-Ципрофлоксацин; Ифиципро; Квинтор-250; Квинтор-500; Квинтор; Липрохин; Медоциприн; Микрофлоркс; Проципро; Реципро; Сифлоркс; Цепрова; Цилоксан; Циплоркс; Ципринол; Ципробай; Ципробид; Ципробрин; Ципровин 250; Ципродар; Ципродокс; Ципролакэр; Ципролет; Ципролон; Ципромед; Ципронат; Ципропан; Ципросан; Ципросин; Ципрофлоксацин-АКОС; Ципрофлоксацин-ФПО; Ципрофлоксацин; Ципрофлоксацина гидрохлорид; Ципрофлоксацина гидрохлорида таблетки покрытые оболочкой 0.25 г; Цитерал; Цифлорксинал; Цифран; Цифран ОД
Чемерицы настойка & [эктопаразитов средство уничтожения]	Чемеричная вода
Чистотела трава & [антисептическое средство растительного происхождения]	Чистотела трава
Шалфея лекарственного листьев экстракт & [антисептическое средство растительного происхождения]	Сальвин; Сальвина раствор спиртовой 1%
Эвкалипта листьев масло & [антисептическое средство растительного происхождения]	Эвкалиптовое масло
Эвкалипта листья & [антисептическое средство растительного происхождения]	Эвкалипт-М; Эвкалипта лист; Эвкалипта листа брикет; Эвкалипта настойка; Эвкалипта побеги свежие; Эвкалипта прутовидного листа; Эвкалипта прутовидного побеги; Эвкалиптовое масло
Эвкалипта прутовидного препарат & [антисептическое средство]	Суппозитории вагинальные с эвкалимином 0.05 г; Суппозитории ректальные с эвкалимином 0.05 г; Эвкалимин; Эвкалимина раствор спиртовой
Эконазол [противогрибковое средство]	Гино-Певарил; Ифенек; Певарил; Экалин; Экодакс; Экомикол; Эконазол-ЛХ
Эметин [противоамебное средство]	Эметина гидрохлорид; Эметина гидрохлорида раствор для инъекций 1%
Эноксолон [противовирусное средство для местного применения]	Артродонт

МНН	Синонимы
Эритромицин [антибиотик-макролид]	Свечи с эритромицином для детей; Эомицин; Эритромицин-АКОС; Эритромицин-Тева; Эритромицин; Эритромицина таблетки с кишечнорастворимым покрытием; Эритромицина фосфат; Эритромициновая мазь 10 000 ЕД/г; Эрифлюид Изотрексин
Эритромицин+Изоетретиноин& [антибиотик-макролид]	
Эртапенем [антибиотик-карбапенем]	Инванз
Этакридин [антисептическое средство]	Этакридин (Риванол); Этакридина лактата мазь 3%; Этакридина раствор спиртовой 0.1%
Этамбутол [противотуберкулезное средство]	Апбутол; Веро-Этамбутол; Екокс; ЕМБ-Фатол 400; Комбутол; Ли-бутол; Сурал; Темибутол; Эбутол; Этамбусин; Этамбутол-Акри; Этамбутол; Этамбутол гидрохлорид; Этамбутола гидрохлорид
Этанол [антисептическое средство]	Медицинский антисептический раствор; Медицинский антисептический раствор 95%; Спирт этиловый; Спирт этиловый 95%; Этиловый спирт; Этиловый спирт 70%; Этиловый спирт 95%; Этиловый спирт 96%; Этол 96%
Этилендициклокарбонилметилдиметиламмония дихлорид& [антисептическое средство]	Этоний; Этония мазь; Этония паста
Этионамид [противотуберкулезное средство]	Миобид-250; Региницид; Этид; Этионамид; Этомид
Эфавиренз [противовирусное средство]	Стокрин

АНТИИНФЕКЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА. ТИПОВЫЕ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

☞ АЗИТРОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик — азалид.

Синонимы: Азивок; Азитрал; Азитрокс; Азитромицин; Азитромицин-АКОС; Азитроцин; Зи-фактор; Зитролид; Зитроцин; Сумазид; Сумамед; Сумамед форте; Сумамедин; Сумамокс; Хемомишин.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 100, 200 мг, 5 мл, капсулы 250 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100, 200 мг, 5 мл, таблетки 0.5 г, 125 мг, таблетки покрытые оболочкой 0.5 г, 125, 250 мг.

Химическое название. 9-деоксо-9а-аза-9а-метил-9а-гомоэритромицин (в виде дигидрата).

Описание. Белый кристаллический порошок.

Фармакологическое действие. Антибактериальное средство широкого спектра действия, азалид, действует бактериостатически. Связываясь с 50S субъединицей рибосом, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции, подавляет синтез белка, замедляет рост и размножение бактерий, в высоких концентрациях оказывает бактерицидный эффект. Действует на вне- и внутриклеточных возбудителей.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Streptococcus spp.* (групп С, F и G, кроме устойчивых к эритромицину), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*;

грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus ducreyi*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Gardnerella vaginalis*;

некоторых анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*;

а также *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium avium complex*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*.

Неактивен в отношении грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая, кислотоустойчив, липофилен. Биодоступность после однократного приема 0.5 г — 37 % (эффект «первого прохождения» через печень), C_{max} после перорального приема 0.5 г — 0.4 мг/л, TC_{max} — 2.5-2.9 ч; в тканях и клетках концентрация в 10-50 раз выше, чем в сыворотке крови, объем распределения — 31.1 л/кг. Легко проходит гистогематические барьеры. Хорошо проникает в дыхательные пути, мочеполовые органы и ткани, в предстательную железу, в кожу и мягкие ткани; накапливается в среде с низким рН, в лизосомах (что особенно важно для эрадикации внутриклеточно расположенных возбудителей). Транспортируется также фагоцитами, полиморфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами. Проникает через мембраны клеток и создает высокие концентрации в них.

Концентрация в очагах инфекции достоверно выше (на 24-34 %), чем в здоровых тканях, и коррелирует с выраженностью воспалительного отека. В очаге воспаления сохраняется в эффективных концентрациях в течение 5-7 дней после приема последней дозы. Связь с белками плазмы — 7-50 % (обратно пропорциональна концентрации в крови).

В печени деметилируется, образующиеся метаболиты не активны. В метаболизме препарата участвует ферментная система CYP_{3A4} , CYP_{3A5} , CYP_{3A7} . Является ингибитором ферментной системы CYP_{3A4} , CYP_{3A5} , CYP_{3A7} . Плазменный клиренс — высокий (630 мл/мин). Элиминация из сыворотки проходит в 2 этапа: $T_{1/2}$ между 8 и 24 ч после приема — 14-20 ч, $T_{1/2}$ в интервале от 24 до 72 ч — 41 ч. 50 % выводится с желчью в неизменном виде, 6 % — почками.

Прием пищи значительно изменяет фармакокинетику (в зависимости от лекарственной формы): капсулы — C_{max} снижается (на 52 %) и АUC (на 43 %); суспензия — C_{max} увеличивается (на 46 %) и АUC (на 14 %); таблетки — C_{max} увеличивается (на 31 %), АUC не изменяется.

У пожилых мужчин (65-85 лет) фармакокинетические параметры не меняются, у женщин увеличивается C_{max} (на 30-50 %), у детей в возрасте 1-5 лет снижаются C_{max} , $T_{1/2}$, АUC.

Показания. Инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов, вызванные чувствительными возбудителями: фарингит, тонзиллит, ларингит, синусит, средний отит; скарлатина; инфекции нижних отделов дыхательных путей: пневмония (в т. ч. атипичная, обострение хронической), бронхит; инфекции кожи и мягких тканей: рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы; инфекции мочевыводящих путей: гонорейный и негонорейный уретрит, цервицит; болезнь Лайма (начальная стадия — *erythema migrans*), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori* (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к макролидам), печеночная и/или почечная недостаточность, период лактации.

С осторожностью. Беременность (может применяться в тех случаях, когда польза от его применения значительно превышает риск, существующий всегда при использовании любого препарата в течение беременности), аритмия (возможны желудочковые аритмии и удлинение интервала $Q-T$), детский возраст (до 16 лет — в/в, таблетки, капсулы), детям с выраженными нарушениями функции печени или почек, новорожденным (пероральная суспензия).

Режим дозирования. Внутрь, за 1 ч до или через 2 ч после еды 1 раз в сутки.

Взрослым при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей — 0.5 г/сут за 1 прием в течение 3 дней (курсовая доза — 1.5 г).

При инфекциях кожи и мягких тканей — 1 г/сут в первый день за 1 прием, далее по 0.5 г/сут ежедневно со 2-го по 5-й день (курсовая доза — 3 г).

При острых инфекциях мочеполовых органов (неосложненный уретрит или цервицит) — однократно 1 г.

При болезни Лайма (боррелиоз) для лечения I стадии (*erythema migrans*) — 1 г в первый день и 0.5 г ежедневно со 2-го по 5-й день (курсовая доза — 3 г).

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, — 1 г/сут в течение 3 дней в составе комбинированной антихеликобактерной терапии.

Детям назначают из расчета 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней или в первый день — 10 мг/кг, затем 4 дня — по 5-10 мг/кг/сут в течение 3 дней (курсовая доза — 30 мг/кг).

При лечении *erythema migrans* у детей доза — 20 мг/кг в первый день и по 10 мг/кг со 2-го по 5-й день.

При лечении пневмонии — в/в, 0.5 г однократно, в течение не менее 2 дней, в последующем — внутрь, по 2 капсулы (по 0.25 г); курс — 7-10 дней.

При инфекции малого таза — в/в, 0.5 г однократно, в последующем — внутрь, по 2 капсулы (по 0.25 г); курс — 7 дней.

Срок перехода на пероральный прием зависит от динамики клинических и лабораторных показателей.

Правила приготовления раствора для в/в введения: 0.5 г развести в 4.8 мл воды для инъекций, перемешать до полного растворения.

Для в/в инфузии: 0.5 г развести 5 % раствором декстрозы, 0.9 % раствором NaCl, раствором Рингера до 500 мл (концентрация: 1 мг/мл, вводить в течение 3 ч), до 250 мл (концентрация: 2 мг/мл, вводить в течение 1 ч).

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: при приеме внутрь — диарея (5 %), тошнота (3 %), боль в животе (3 %); 1 % и менее — диспепсия, метеоризм, рвота, мелена, холестатическая желтуха, повышение активности «печеночных» трансаминаз; кроме того, у детей — запоры, снижение аппетита, гастрит; кандидамикоз слизистой оболочки полости рта.

Со стороны ССС: сердцебиение, боль в грудной клетке (1 % и менее).

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, вертиго, сонливость; у детей — головная боль (при терапии среднего отита), гиперкинезия, тревожность, невроз, нарушения сна (1 % и менее).

Со стороны мочеполовой системы: вагинальный кандидамикоз, нефрит (1 % и менее).

Аллергические реакции: сыпь, крапивница, зуд кожи, ангионевротический отек; при в/в введении — бронхоспазм (1 % и менее).

Местные реакции: при в/в введении — боль и воспаление в месте инъекции.

Прочие: астения, фотосенсибилизация; у детей — конъюнктивит; изменение вкуса (1 % и менее).

Передозировка. Симптомы: сильная тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея.

Взаимодействие. Антациды (Al^{3+} - и Mg^{2+} -содержащие), этанол и пища замедляют и снижают абсорбцию азитромицина.

При совместном назначении варфарина и азитромицина (в обычных дозах) изменения протромбинового времени не выявлено, однако, учитывая, что при взаимодействии макролидов и варфарина возможно усиление антикоагуляционного эффекта, пациентам необходимо тщательный контроль протромбинового времени.

Повышает концентрацию дигоксина за счет ослабления его инактивации кишечной флорой.

Эрготамин и дигидроэрготамин: усиление токсического действия (вазоспазм, дизестезия).

Триазолам: снижение клиренса и увеличение фармакологического действия триазолама.

Замедляет выведение и повышает концентрацию в плазме и токсичность циклосерина, непрямым антикоагулянтов, метилпреднизо-

лона, фелодипина, а также ЛС, подвергающихся микросомальному окислению (карбамазепин, терфенадин, циклоспорин, гексобарбитал, алкалоиды спорыньи, вальпроевая кислота, дизопирамид, бромкриптин, фенитоин, пероральные гипогликемические ЛС, теофиллин и другие ксантиновые производные), за счет ингибирования микросомального окисления в гепатоцитах азитромицином.

Линкозамиды ослабляют, а тетрациклин и хлорамфеникол усиливают эффективность азитромицина.

Фармацевтически несовместим с гепарином.

Особые указания. В случае пропуска приема дозы пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие — с интервалом в 24 ч.

Необходимо соблюдать перерыв в 2 ч при одновременном применении антацидов.

Окончательно не установлена безопасность назначения (в/в, а также в виде капсул и таблеток) азитромицина у детей и подростков младше 16 лет (возможно применение в виде пероральной суспензии у детей с 6 мес и старше).

После отмены лечения реакции гиперчувствительности у некоторых пациентов могут сохраняться, что требует специфической терапии под наблюдением врача.

▣ АЗЛОЦИЛЛИН

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический.

Синонимы: Азлоциллин.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для инъекций.

Химическое название. [2S-[2альфа, 5альфа, 6бета(S*)]]-3, 3-диметил-7-оксо-6-[[[(2-оксо-1-имид азолидинил) карбонил] амино] фенилацетил] амино]-4-тиа-1-азабицикло [3,2,0.] гептан-2-карбоновая кислота (натриевая соль).

Характеристика. Пенициллин IV поколения (группа уреидопенициллинов).

Фармакологическое действие. Полусинтетический пенициллин широкого спектра действия. Инактивируется β-лактамазами, действует бактерицидно. Высокоактивен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, включая штаммы, устойчивые к карбенициллину и аминогликозидам; активен в отношении грамотрицательных и грамположительных аэробных возбудителей: *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.* (индолотрицательный и индолположительный), *Providencia spp.*, *Yersinia spp.*, *Morganella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp.*, не продуцирующие β-лактамазу, *Listeria spp.*, *Corynebacterium*; анаэробных возбудителей: *Bacteroides spp.* кроме *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces spp.*

Микроорганизмы, продуцирующие β-лактамазы, *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.* устойчивы к препарату. В зависимости от типа β-лактамаз с другими β-лактамами антибиотиками существует частичная или полная групповая резистентность. У бактерий, которые не продуцируют β-лактамазы, резистентность к азлоциллину развивается очень медленно.

Фармакокинетика. При пероральном приеме не всасывается. Связь с белками плазмы — 27-46 %. Хорошо проникает в ткани, про-

никает через ГЭБ (проницаемость увеличивается при воспалении мозговых оболочек), плаценту, поступает в грудное молоко. Выводится почками в неизменном виде — 55-75 %, с желчью — 7 %. Почечный клиренс — 80-145 мл/мин/1.73 кв. м, $T_{1/2}$ для взрослых — 1 ч, новорожденных — 3 ч, недоношенных детей — 4 ч. При почечной и печеночной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается, уменьшается общий клиренс. Эффективно выводится в ходе гемодиализа.

Показания. Сепсис, эндокардит, менингит, абсцесс мозга, перитонит, бронхит, пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры, холангит, холецистит, пиелонефрит, уретрит, цистит, пиелит, эндометрит, инфекции костей, кожи и мягких тканей, остеомиелит, инфицированные ожоги и раны; инфекции или угроза инфекций у больных со сниженным иммунитетом.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

С осторожностью. Беременность (I триместр), период лактации, одновременное назначение с гепатотоксичными ЛС и антикоагулянтами.

Режим дозирования. При инфекциях среднетяжелого течения суточная доза для взрослых и детей старше 14 лет — 8 г в/м или в/в на 4 приема в сутки; при инфекциях тяжелого течения — 15-20 г/сут на 3-4 приема в сутки (максимальная суточная доза — 25 г). Новорожденным в возрасте до 7 дней — по 100 мг/кг на 2 приема в сутки; новорожденным от 7 дней до 1 мес и детям до 1 года — по 50-100 мг/кг на 3 приема в сутки; недоношенным детям — по 50 мг/кг на 2 приема в сутки; детям 1-14 лет — по 75 мг/кг на 3 приема в сутки. При эмпиеме плевры, остеомиелите, гнойных ранах, свищах используют для промываний местно. При КК ниже 30 мл/мин — коррекция режима дозирования: 30-10 мл/мин у взрослых — кратность введения 2 раза в сутки; при КК ниже 10 мл/мин начальная доза — 5 г, поддерживающая доза — 3.5 г каждые 12 ч.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, метеоризм, диарея, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, гипербилирубинемия, гиперкреатинемия, азотемия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд кожи, крапивница, эозинофилия, гиперемия кожи, лекарственная лихорадка, острый интерстициальный нефрит, васкулит, бронхоспазм, ангионевротический отек, ринит, конъюнктивит, редко — анафилактический шок.

Снижение агрегации тромбоцитов, тромбоцитопения, удлинение времени кровотечения, пурпура, кровоточивость слизистых оболочек; лейкопения, панцитопения.

При в/в введении в высоких дозах — возбуждение, миоклония, судороги, галлюцинации (вкусовые и обонятельные), тромбофлебит, гиперемия кожи, при в/м — болезненность в месте введения, инфильтраты; гипокалиемия.

Суперинфекция резистентными бактериями или дрожжевыми грибами.

Взаимодействие. Возможно сочетание (вводят с интервалом в 1 ч) с аминогликозидами при urgentных состояниях (особенно у больных с иммунодепрессией), но азлоциллин и аминогликозиды нельзя смешивать в одном шприце из-за взаимной инактивации. Высокие дозы при сочетании с прямыми и непрямыми антикоагулянтами, тромболитическими ЛС, НПВП и салицилатами могут повышать риск развития кровотечений. Усиливает токсическое действие метотрексата. Сульфаниламиды и хлорамфеникол ослабляют бактерицидное действие азлоциллина.

Особые указания. У пациентов, имеющих гиперчувствительность к β -лактамам антибиотикам, возможны перекрестные аллергические реакции. При назначении больным с тяжелыми нарушениями водно-электролитного обмена необходим контроль за электролитами в сыворотке крови, при длительном лечении — контроль картины периферической крови, времени кровотечения. На фоне лечения возможны ложноположительные результаты следующих проб и реакций: нингидриновая проба, неферментативная реакция глюкозы крови, проба Кумбса, реакции на определение содержания уробилиногена мочи и протеинурии. У больных с выраженными нарушениями водно-электролитного баланса необходимо учитывать содержание Na^+ в препарате: на 1 г (соответственно, 1,048 г натриевой соли азлоциллина) приходится 49,82 мг Na^+ , что соответствует 2,167 ммоль Na^+ .

📖 АМИКАЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синонимы: Амикацин; Амикацина сульфат; Амикин; Амикозит; Селемицин; Хемацин.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 0,5 г, 250 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 0,5 г, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0,5 г, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций 0,5 г, 250 мг, раствор для инъекций 0,5, 1 г, 100, 250 мг.

Химическое название. (S)-0-3-амино-3-дезоксид-альфа-D-глюкопиранозил-(1-6)-0-[6-амино-6-дезоксид-альфа-D-глюкопиранозил-(1-4)-N1-(4-амино-2-гидрокси-1-оксобутил)-2-дезоксид-D-стрептамин (в виде сульфата).

Характеристика. Антибиотик группы аминогликозидов, полусинтетическое производное канамицина.

Описание. Аморфный гигроскопичный порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Легко растворим в воде.

Фармакологическое действие. Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, действует бактерицидно. Связываясь с 30S субъединицей рибосом, препятствует образованию комплекса транспортной и матричной РНК, блокирует синтез белка, а также разрушает цитоплазматические мембраны бактерий.

Высокоактивен в отношении аэробных грамотрицательных микроорганизмов — *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*; некоторых грамположительных микроорганизмов — *Staphylococcus spp.* (в т. ч. устойчивых к пенициллину, некоторым цефалоспорином);

умеренно активен в отношении *Streptococcus spp.*

При одновременном назначении с бензилпенициллином оказывает синергидное действие в отношении штаммов *Enterococcus faecalis*.

Не действует на анаэробные микроорганизмы.

Амикацин не теряет активности под действием ферментов, инактивирующих другие аминогликозиды, и может оставаться активным в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивых к тобрамицину, гентамицину и нетилмицину.

Фармакокинетика. После в/м введения всасывается быстро и полностью. C_{max} при в/м введении 7,5 мг/кг — 21 мкг/мл, после 30 мин

в/в инфузии 7.5 мг/кг — 38 мкг/мл. $T_{C_{max}}$ — около 1.5 ч после в/м введения. Связь с белками плазмы — 4-11 %.

Хорошо распределяется во внеклеточной жидкости (содержимое абсцессов, плевральный выпот, асцитическая, перикардальная, синовиальная, лимфатическая и перитонеальная жидкость); в высоких концентрациях обнаруживается в моче; в низких — в желчи, грудном молоке, водянистой влаге глаза, бронхиальном секрете, мокроте и СМЖ. Хорошо проникает во все ткани организма, где накапливается внутриклеточно; высокие концентрации отмечаются в органах с хорошим кровоснабжением: легкие, печень, миокард, селезенка, и особенно в почках, где накапливается в корковых слоях, более низкие концентрации — в мышцах, жировой ткани и костях.

При назначении в среднетерапевтических дозах (в норме) взрослым амикацин не проникает через ГЭБ, при воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличивается. У новорожденных достигаются более высокие концентрации в СМЖ, чем у взрослых; проходит через плаценту — обнаруживается в крови плода и амниотической жидкости. Объем распределения у взрослых — 0.26 л/кг, у детей — 0.2-0.4 л/кг, у новорожденных — в возрасте менее 1 нед и массой тела менее 1.5 кг — до 0.68 л/кг, в возрасте менее 1 нед и массой тела более 1.5 кг — до 0.58 л/кг, у больных муковисцидозом — 0.3-0.39 л/кг. Средняя терапевтическая концентрация при в/в или в/м введении сохраняется в течение 10-12 ч.

Не метаболизируется. $T_{1/2}$ у взрослых — 2-4 ч, у новорожденных — 5-8 ч, у детей более старшего возраста — 2.5-4 ч. Конечная величина $T_{1/2}$ — более 100 ч (высвобождение из внутриклеточных депо).

Выводится почками путем клубочковой фильтрации (65-94 %) преимущественно в неизменном виде. Почечный клиренс — 79-100 мл/мин.

$T_{1/2}$ у взрослых при нарушении функции почек варьирует в зависимости от степени нарушения — до 100 ч, у больных с муковисцидозом — 1-2 ч, у больных с ожогами и гипертермией $T_{1/2}$ может быть короче по сравнению со средними показателями вследствие повышенного клиренса.

Выводится при гемодиализе (50 % за 4-6 ч), перитонеальный диализ менее эффективен (25 % за 48-72 ч).

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные грамотрицательными микроорганизмами (устойчивыми к гентамицину, сизомицину и канамицину) или ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легких), сепсис, септический эндокардит, инфекции ЦНС (включая менингит), инфекции брюшной полости (в т. ч. перитонит), инфекции мочеполовых путей (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, гонорея), гнойные инфекции кожи и мягких тканей (в т. ч. инфицированные ожоги, инфицированные язвы и пролежни различного генеза), инфекции желчных путей, костей и суставов (в т. ч. остеомиелит), раневая инфекция, послеоперационные инфекции, отит и др.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим аминогликозидам в анамнезе), неврит слухового нерва, тяжелая ХПН с азотемией и уреимией, беременность.

С осторожностью. Миастения, паркинсонизм, ботулизм (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры),

дегидратация, почечная недостаточность, период новорожденности, недonoшенность детей, пожилой возраст, период лактации.

Режим дозирования. В/м, в/в (струйно, в течение 2 мин или капельно), по 5 мг/кг каждые 8 ч или по 7.5 мг/кг каждые 12 ч; бактериальные инфекции мочевых путей (неосложненные) — 250 мг каждые 12 ч; после сеанса гемодиализа может быть назначена дополнительная доза — 3-5 мг/кг. Максимальные дозы для взрослых — до 15 мг/кг/сут, но не более 1.5 г/сут в течение 10 дней.

Продолжительность лечения при в/в введении — 3-7 дней, при в/м — 7-10 дней.

Недоношенным новорожденным начальная доза — 10 мг/кг, затем по 7.5 мг/кг каждые 18-24 ч; новорожденным начальная доза — 10 мг/кг, затем по 7.5 мг/кг каждые 12 ч в течение 7-10 дней.

Больным с почечной недостаточностью требуется коррекция режима дозирования.

Больным с ожогами может потребоваться доза 5-7.5 мг/кг каждые 4-6 ч в связи с более коротким $T_{1/2}$ (1-1.5 ч) у этих больных.

Для в/м введения используют раствор, приготовленный ex tempore из лиофилизированного порошка с добавлением к содержимому флакона (0.25 г или 0.5 г порошка) 2-3 мл воды для инъекций. Для в/в введения применяют те же растворы, что и для в/м, предварительно разбавив их 200 мл 5 % раствора декстрозы или 0.9 % раствора NaCl. Концентрация амикацина в растворе для в/в введения не должна превышать 5 мг/мл.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, нарушение функции печени (повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия).

Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: головная боль, сонливость, нейротоксическое действие (подергивание мышц, ощущение онемения, покалывания, эпилептические припадки), нарушение нервно-мышечной передачи (остановка дыхания).

Со стороны органов чувств: ототоксичность (снижение слуха, вестибулярные и лабиринтные нарушения, необратимая глухота), токсическое действие на вестибулярный аппарат (дискоординация движений, головокружение, тошнота, рвота).

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность — нарушение функции почек (олигурия, протеинурия, микрогематурия).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд и гиперемия кожи, лихорадка, ангионевротический отек.

Передозировка. Симптомы: токсические реакции (потеря слуха, атаксия, головокружение, расстройства мочеиспускания, жажда, снижение аппетита, тошнота, рвота, звон или ощущение закладывания в ушах, нарушение дыхания).

Лечение: для снятия блокады нервно-мышечной передачи и ее последствий — гемодиализ или перитонеальный диализ; антихолинэстеразные ЛС, соли Ca^{2+} , ИВЛ, другая симптоматическая и поддерживающая терапия.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с пенициллинами, гепарином, цефалоспоридами, капреомицином, амфотерицином В, гидрохлортиазидом, эритромицином, нитрофурантоином, витаминами группы В и С, KCl.

Проявляет синергизм при взаимодействии с карбенициллином, бензилпенициллином, цефалоспоридами (у больных с тяжелой ХПН β -лактамы антибиотики могут снижать эффект аминогликозидов).

Налидиксовая кислота, полимиксин В, циплатин и ванкомицин увеличивают риск развития ото- и нефротоксичности.

Диуретики (особенно фуросемид), цефалоспорины, пенициллины, сульфаниламиды и НПВП, конкурируя за активную секрецию в канальцах нефрона, блокируют элиминацию аминогликозидов, повышают их концентрацию в сыворотке крови, усиливая нефро- и нейротоксичность.

Усиливает миорелаксирующее действие курареподобных ЛС.

Метоксифлуран, полимиксины для парентерального введения, капреомицин и другие ЛС, блокирующие нервно-мышечную передачу (галогенизированные углеводороды в качестве ЛС для ингаляционной анестезии, наркотические анальгетики), переливание больших количеств крови с цитратными консервантами увеличивают риск остановки дыхания (особенно при внутрибрюшинном введении амикацина).

Парентеральное введение индометацина увеличивает риск развития токсического действия аминогликозидов (увеличение $T_{1/2}$ и снижение клиренса).

Снижает эффект антимиастенических ЛС.

Особые указания. Перед применением определяют чувствительность выделенных возбудителей, используя диски, содержащие 30 мкг амикацина. При диаметре свободной от роста зоны 17 мм и более микроорганизм считается чувствительным, от 15 до 16 мм — умеренно чувствительным, менее 14 мм — устойчивым.

Концентрация амикацина в плазме не должна превышать 25 мкг/мл (терапевтической является концентрация 15-25 мкг/мл).

В период лечения необходимо не реже 1 раза в неделю контролировать функцию почек, слухового нерва и вестибулярного аппарата.

Вероятность развития нефротоксичности выше у больных с нарушением функции почек, а также при назначении высоких доз или в течение длительного времени (у этой категории больных может потребоваться ежедневный контроль функции почек).

При неудовлетворительных аудиометрических тестах дозу препарата снижают или прекращают лечение.

При наличии «жизненных» показаний может быть использован у беременных и кормящих женщин (аминогликозиды проникают в грудное молоко в небольших количествах, однако они слабо всасываются из ЖКТ и связанных с ними осложнений у грудных детей зарегистрировано не было).

Пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей рекомендуется принимать повышенное количество жидкости.

При отсутствии положительной клинической динамики следует помнить о возможности развития резистентных микроорганизмов. В подобных случаях необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии.

Содержащийся в ампулах натрия бисульфит может обуславливать развитие у больных аллергических осложнений (вплоть до анафилактических реакций), особенно у больных с аллергологическим анамнезом.

▣ АМИНИТРОЗОЛ

Фарм. группа: противопротозойное средство.

Синоним — Нитазол.

Формы выпуска: Вагинально: суппозитории вагинальные 120 мг;

Внутрь: суспензия для приема внутрь 2.5 %, таблетки 100 мг;

Местно: аэрозоль для местного применения.

Химическое название. 2-ацетиламино-5-нитротриазол или N-(5-нитро-2-тиазолил) ацетамид.

Описание. Желтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, плохо растворим в этаноле.

Фармакологическое действие. Противопротозойное средство, активно в отношении *Trichomonas vaginalis* и других простейших. Оказывает также противомикробное действие на *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus* и *Escherichia coli*. Неактивен в отношении протей и синегнойной палочки.

Показания. Трихомониаз (острый и хронический, профилактика), лямблиоз, раневая инфекция, инфекционно-воспалительные заболевания кожи (в т. ч. трофические язвы).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Внутрь, после еды по 100 мг 3 раза в день.

Интравагинально — по 1 суппозиторию на ночь в течение 7-15 дней (повторный курс — через 1-2 нед).

Интравагинально вводят пену, при одном нажатии за 1 с выделяется 1-2.6 г пены, содержащей 17-44 мг активного вещества; затем обрабатывают наружное отверстие мочеиспускательного канала и прямой кишки. Эту манипуляцию повторяют 2 раза в сутки (утром и вечером). Курс лечения — 2-3 цикла по 15 дней каждый. Лечение начинают сразу после окончания менструаций. Интравагинальное введение сочетают с пероральным приемом.

Перед применением аэрозоля и суппозиторияев наружные половые органы освобождают от слизи тампоном с 1 % раствором натрия гидрокарбоната, спринцуют (тем же раствором) влагалище.

Аэрозоль и суспензию используют для местного лечения кожных инфекций, нанося 1 раз в сутки на протяжении 7 дней.

Побочные эффекты. Головная боль, тошнота, диурез, аллергические реакции. При местном применении — сухость и жжение слизистых оболочек половых органов.

Особые указания. При трихомониазе требуется одновременное лечение половых партнеров.

▣ Аминоакрихин

Фарм. группа: противопротозойное средство.

Состав: аминоакрихин 100 мг.

Формы выпуска. Внутрь: драже 100 мг.

Химическое название. 2-метокси-6-хлор-7-амино-9-(1-метил-4-диэтиламинобутиламино) акридина дигидрохлорид.

Фармакологическое действие. Противопротозойное средство, оказывает противогельминтное, противотрихомонадное, противовоспалительное действие. По свойствам близок к акрихину. Подавляет развитие *Trichomonas vaginalis* и карликового цепня.

Показания. Трихомонадный кольпит, гименолепидоз.

Противопоказания. Гиперчувствительность, гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Для местного применения: атрофия слизистой оболочки влагалища.

Режим дозирования. При трихомонадных кольпитах: местно и/или внутрь. Местно — в виде 2 % пасты (на пасте Лассара), по 5 г пасты 1 раз в 3 дня; на курс — до 8 введений. Курс лечения повторяют в течение 3 менструальных циклов только после прекращения менструации.

Внутрь, 100 мг 3 раза в сутки 5 дней одновременно с первым курсом местного лечения.

При гименолепидозе: внутрь, утром натощак однократно (или в 2 приема с перерывом 0,5 ч) в течение 3 дней, взрослым — 300–400 мг; детям в возрасте 6 лет — 150 мг, 8 лет — 200 мг, 13–15 лет — 300 мг. Курс лечения: 3–4 цикла, интервалы между циклами — 5–6 дней. Накануне и в день лечения (через 0,5–1 ч после приема препарата) назначают слабительное.

Побочные эффекты. Гипертермия. Местные: десквамация эпителия, сукровичные выделения, отек половых органов.

▣ АМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Фарм. группа: противотуберкулезное средство.

Синонимы: Монопас; Натрия пара-аминосалицилат; Пазер; ПАСК-Акри.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 4 г, гранулы покрытые кишечнорастворимой оболочкой 0,6 г/г, гранулы покрытые оболочкой, таблетки 0,5 г, таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 0,5, 1 г, таблетки покрытые оболочкой 0,5 г;

Парентерально: раствор для внутривенного введения 30 мг/мл.

Химическое название. аминоксано-2-гидроксисалициловая кислота (в виде натриевой соли) — пара-аминосалициловая кислота (ПАСК).

Описание. Белый или белый со слегка желтоватым или слегка розоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Легко растворим в воде, трудно — в этаноле.

Фармакологическое действие. Противотуберкулезное бактериостатическое средство. Конкурирует с ПАБК и подавляет синтез фолата в микобактериях туберкулеза. Слабо влияет на возбудителя, расположенного внутриклеточно.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая; умеренно проникает в СМЖ (только при воспалении оболочек). Легко проходит гистогематические барьеры и распределяется по тканям.

Метаболизируется, половина дозы определяется в моче в виде ацетилированного производного. $T_{1/2}$ — 30 мин.

Общий клиренс зависит как от скорости метаболизма, так и от выведения почками.

Показания. Туберкулез (различные формы и локализации).

Противопоказания. Гиперчувствительность, почечная недостаточность, печеночная недостаточность, гепатит, цирроз печени; амилоидоз внутренних органов, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, энтероколит (обострение), микседема (некомпенсированная), нефрит, декомпенсированная ХСН (в т. ч. на фоне порока сердца), тромбоз, гипокоагуляция, беременность, лактация.

С осторожностью. Эпилепсия.

Режим дозирования. Внутрь, по 9–12 г/сут в 3–4 приема (в амбулаторной практике — 1 раз в сутки); для истощенных больных с массой тела менее 50 кг — 6 г/сут.

Детям назначают из расчета 0,2 г/кг/сут, максимальная доза — 10 г/сут.

Таблетки принимают через 0.5-1 ч после еды, запивая водой или молоком, щелочной минеральной водой, слабым (0.5-2 %) раствором натрия гидрокарбоната.

Гранулы назначают чайными ложками из расчета, что 6 г гранул, вмещающихся в ложку, содержат 2 г аминосалициловой кислоты и 4 г сахара (принимая по 1-2 ч. ложки 3 раза в день, больной получает 6 или 12 г активного вещества).

Больным, у которых прием в виде таблеток без покрытия вызывает желудочно-кишечные расстройства, рекомендуется назначать препарат в виде гранул или таблеток, покрытых оболочкой.

При сопутствующих заболеваниях ЖКТ, начальных формах амиллодоза максимальная суточная доза — 4-6 г/сут.

Побочные эффекты. Снижение аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, диарея или запоры, гепатомегалия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия; протеинурия, гематурия, кристаллурия.

Редко — тромбоцитопения, лейкопения (вплоть до агранулоцитоза), лекарственный гепатит, V_{12} -дефицитная мегалобластная анемия.

Аллергические реакции — лихорадка, дерматит (крапивница, пурпура, энантема), эозинофилия, артралгия, бронхоспазм.

При длительном применении в высоких дозах — гипотиреоз, зоб, микседема.

Взаимодействие. Совместим с другими противотуберкулезными ЛС. При совместном использовании с изониазидом повышает его концентрацию в крови. Нарушает всасывание рифампицина, эритромицина и линкомицина. Нарушает усвоение витамина V_{12} (риск развития анемии).

Особые указания. Применяют в комбинации с более активными противотуберкулезными ЛС.

При лечении рекомендуется проводить контролировать активность «печеночных» трансаминаз.

Снижение функции почек на фоне туберкулезной интоксикации или специфического поражения не является противопоказанием к назначению. Развитие протеинурии и гематурии требуют временной отмены препарата.

☞ Аминохинол

Фарм. группа: противопротозойное средство.

Состав: аминохинол 25, 50 мг.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 25, 50 мг.

Химическое название. 7-хлор-2-(2-хлорстирил)-4-(4-диэтиламино)-1-метилбутиламино)-хинолина трифосфат.

Фармакологическое действие. Противопротозойное средство. Оказывает противогельминтное действие. Активен в отношении лямблий, токсоплазм, лейшманий.

Показания. Лямблиоз, СКВ, кожный лейшманиоз, токсоплазмоз.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (первые 9 нед), неустойчивость психики, ХПН.

Режим дозирования. Внутрь, после еды: взрослые — 150 мг 2-3 раза в день (суточная доза для детей зависит от возраста). При лямблиозе: 2-3 цикла по 5 дней через 4-7 дней. При СКВ: внутрь 100-150 мг 2-3 раза в сутки; курс лечения — 5-10 дней с перерывами 2-5 дней. При лейшманиозе: 100-150 мг 3 раза в день циклами по 10-15 дней с перерывом 5-7 дней между циклами. При токсоплазмозе: 100-150 мг

3 раза в день, 2-3 цикла по 7 дней с перерывами 10-14 дней. Для профилактики врожденного токсоплазмоза беременным назначают циклами: 1-й цикл — 9-14 нед беременности; 2-й цикл — 15-20 нед; 3-й цикл — 21-26 нед; 4-й цикл — 27-32 нед. При токсоплазмозе глаз: те же дозы 3-4 цикла по 10 дней с перерывами 10-12 дней.

Побочные эффекты. Тошнота, головная боль, снижение аппетита; гиперчувствительность.

Передозировка. Симптомы: бессонница, шум в ушах, астения.

Особые указания. В процессе лечения необходимо следить за функцией печени, почек и картиной крови.

▣ АМОКСИЦИЛЛИН

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический.

Синонимы: Амоксисар; Амоксициллин; Амоксициллин Ватхэм; Амоксициллин-Ратиофарм 250 ТС; Амосин; Оспамокс; Раноксил; Флемоксин Солютаб; Хиконцил.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 125, 250 мг, 5 мл, капсулы 0.5 г, 250 мг, порошок для приготовления капель для приема внутрь 100 мг/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 5 г, 125, 250 мг, 5 мл, таблетки 0.5 г, 125, 250 мг, таблетки покрытые оболочкой 0.5, 1 г, таблетки растворимые 125, 250 мг;

Парентерально: порошок для приготовления раствора для инъекций 1 г.

Химическое название. [2S-[2альфа, Сальфа, 6бета(S*)]]-6-[[амино(4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3, 3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3,2,0]гептан-2-карбоновая кислота (в виде тригидрата, лактата или натриевой соли).

Фармакологическое действие. Полусинтетический пенициллин, обладает бактерицидным действием, имеет широкий спектр действия. Нарушает синтез пептидогликана (опорный полимер клеточной стенки) в период деления и роста, вызывает лизис бактерий.

Активен в отношении аэробных грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу), *Streptococcus spp.* и аэробных грамотрицательных микроорганизмов: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.* Штаммы, продуцирующие пенициллиназу, резистентны к действию амоксициллина.

Фармакокинетика. Абсорбция — быстрая, высокая (93 %), прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию; не разрушается в кислой среде желудка. При приеме внутрь в виде суспензии (или таблеток) в дозе 125 и 250 мг C_{\max} — 1.5-3 мкг/мл и 3.5-5 мкг/мл соответственно. TC_{\max} после перорального приема — 1-2 ч. При в/в, в/м введении и приеме внутрь в крови достигаются сходные концентрации амоксициллина.

Имеет большой объем распределения: в высоких концентрациях обнаруживается в плазме, мокроте, бронхиальном секрете (в гнойном бронхиальном секрете распределение слабое), плевральной и перитонеальной жидкости, моче, содержимом кожных волдырей, ткани легкого, слизистой оболочке кишечника, женских половых органах, предстательной железе, жидкости среднего уха (при его воспалении), кости, жировой ткани, желчном пузыре (при нормальной функции

печени), тканях плода. При увеличении дозы в 2 раза концентрация также увеличивается в 2 раза.

Концентрация в желчи превышает концентрацию в плазме в 2-4 раза. В амниотической жидкости и сосудах пуповины концентрация амоксициллина — 25-30 % от уровня в плазме беременной женщины.

Плохо проникает через ГЭБ, при воспалении мозговых оболочек концентрация в СМЖ — около 20 % от уровня в плазме.

Связь с белками плазмы — 17 %.

Частично метаболизируется с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 1-1.5 ч. Выводится на 50-70 % почками в неизменном виде (путем канальцевой секреции — 80 % и клубочковой фильтрации — 20 %), печенью — 10-20 %. В небольшом количестве выделяется с грудным молоком.

$T_{1/2}$ у недоношенных, новорожденных и детей до 6 мес — 3-4 ч. При нарушении функции почек (КК менее или равен 15 мл/мин) $T_{1/2}$ увеличивается до 8.5 ч.

Амоксициллин удаляется при гемодиализе.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония) и ЛОР-органов (синусит, фарингит, тонзиллит, острый средний отит), мочеполовой системы (пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, гонорея, эндометрит, цервицит), абдоминальные инфекции (перитонит, холангит, холецистит), инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы), лептоспироз, листериоз, болезнь Лайма (боррелиоз), ЖКТ (дизентерия, сальмонеллез, сальмонеллезное носительство) менингит, эндокардит (профилактика), сепсис.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам), период лактации.

С осторожностью. Поливалентная гиперчувствительность к ксенобиотикам, инфекционный мононуклеоз, заболевания ЖКТ в анамнезе (особенно колит, связанный с применением антибиотиков), почечная недостаточность, беременность.

Режим дозирования. Внутрь, до или после приема пищи, таблетку можно проглотить целиком, разделить на части или разжевать, запив стаканом воды либо развести в воде с образованием сиропа (в 20 мл) или суспензии (в 100 мл). Взрослым и детям старше 10 лет (с массой тела более 40 кг) назначают по 0.5 г 3 раза в сутки; при тяжелом течении инфекции — 0.75-1 г 3 раза в сутки.

Детям назначают в виде суспензии: в возрасте 5-10 лет — 0.25 г; 2-5 лет — 0.125 г; младше 2 лет — 20 мг/кг 3 раза в сутки; при тяжелом течении инфекции — 60 мг/кг 3 раза в сутки.

У недоношенных и новорожденных дозу снижают и/или увеличивают интервал между приемами. Курс лечения — 5-12 дней.

При острой неосложненной гонорее назначают 3 г однократно; при лечении женщин рекомендуется повторный прием указанной дозы.

При острых инфекционных заболеваниях ЖКТ (паратифы, брюшной тиф) и желчных путей, при гинекологических инфекционных заболеваниях взрослым — 1.5-2 г 3 раза в сутки или по 1-1.5 г 4 раза в сутки.

При лептоспирозе взрослым — 0.5-0.75 г 4 раза в сутки в течение 6-12 дней.

При сальмонеллоносительстве взрослым — 1.5-2 г 3 раза в сутки в течение 2-4 нед.

Для профилактики эндокардита при малых хирургических вмешательствах взрослым — 3-4 г за 1 ч до проведения процедуры. При необходимости назначают повторную дозу через 8-9 ч. У детей дозу уменьшают в 2 раза.

У пациентов с нарушением функции почек при КК 15-40 мл/мин интервал между приемами увеличивают до 12 ч; при КК ниже 10 мл/мин дозу уменьшают на 15-50 %; при анурии — максимальная доза 2 г/сут.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: возможны крапивница, гиперемия кожи, эритематозные высыпания, ангионевротический отек, ринит, конъюнктивит; редко — лихорадка, артралгия, эозинофилия, эксфолиативный дерматит, мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона); реакции, сходные с сывороточной болезнью; в единичных случаях — анафилактический шок.

Со стороны пищеварительной системы: дисбактериоз, изменение вкуса, рвота, тошнота, диарея, стоматит, глоссит, умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз, редко псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны нервной системы: возбуждение, тревожность, бессонница, атаксия, спутанность сознания, изменение поведения, депрессия, периферическая невралгия, головная боль, головокружение, эпилептические реакции.

Лабораторные показатели: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопеническая пурпура, анемия.

Прочие: затрудненное дыхание, тахикардия, интерстициальный нефрит, кандидамикоз влагалища, суперинфекция (особенно у пациентов с хроническими заболеваниями или пониженной резистентностью организма).

Передозировка. Симптомы: тошнота, рвота, диарея, нарушение водно-электролитного баланса (как следствие рвоты и диареи).

Лечение: промывание желудка, активированный уголь, солевые слабительные, ЛС для поддержания водно-электролитного баланса; гемодиализ.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с аминогликозидами (во избежание взаимной инактивации нельзя смешивать).

Антациды, глюкозамин, слабительные ЛС, пища, аминогликозиды замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию.

Бактерицидные антибиотики (в т. ч. аминогликозиды, цефалоспорины, ванкомицин, рифампицин) оказывают синергидное действие; бактериостатические ЛС (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды) — антагонистическое.

Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает синтез витамина К и протромбиновый индекс); уменьшает эффективность эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов; ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК, этинилэстрадиола — риск развития кровотечений «прорыва».

Амоксициллин уменьшает клиренс и повышает токсичность метотрексата; усиливает всасывание дигоксина.

Диуретики, аллопуринол, оксифенбутазон, фенилбутазон, НПВП, и другие ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию амоксициллина в крови.

Аллопуринол повышает риск развития кожной сыпи.

Особые указания. При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кроветворения, печени и почек.

Возможно развитие суперинфекции за счет роста нечувствительной к нему микрофлоры, что требует соответствующего изменения антибактериальной терапии.

При назначении больным с сепсисом возможно развитие реакции бактериолиза (реакция Яриша—Герксгеймера) (редко).

У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с другими β -лактамами антибиотиками.

При лечении легкой диареи на фоне курсового лечения следует избегать противодиарейных ЛС, снижающих перистальтику кишечника; можно использовать каолин- или аттапулгитсодержащие противодиарейные ЛС. При тяжелой диарее необходимо обратиться к врачу.

Лечение обязательно продолжается еще 48-72 ч после исчезновения клинических признаков заболевания.

При одновременном применении эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов и амоксициллина следует по возможности использовать другие или дополнительные методы контрацепции.

☒ АМОКСИЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА&

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический + β -лактамаз ингибитор.

Синонимы: Амоклан Гексал; Амоксиклав; Аугментин; Курам; Медоклав; Панклав; Ранклав.

Формы выпуска. Внутрь: порошок для приготовления капель для приема внутрь 50 мг + 12.5 мг/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 125 мг + 31.25 мг, 5 мл, 200 мг + 25 мг, 5 мл, 250 мг + 62.5 мг, 5 мл, 400 мг + 50 мг, 5 мл, 400 мг + 57 мг, 5 мл, таблетки 0.5 г + 125 мг, 250 мг + 125 мг, таблетки покрытые оболочкой 0.5, 0.875 г + 125 мг, 250 мг + 125 мг;

Парентерально: порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 0.5 г + 100 мг, 1 г + 200 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций 0.5 г + 100 мг, 1 г + 200 мг.

Химическое название. 2S-2альфа, 5альфа, 6бета(S*)-6-амино(4-гидроксифенил)ацетиламино-3, 3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3,2,0]гептан-2-карбонная кислота (в виде тригидрата, лактата или натриевой соли) + Клавулановая кислота.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты — ингибитора β -лактамаз. Действует бактерицидно, угнетает синтез бактериальной стенки.

Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы): *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus anthracis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*; анаэробных грамположительных бактерий: *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*;

аэробных грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие β -лактамазы): *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria go-*

norrhoae, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Yersinia multocida* (ранее *Pasteurella*), *Campylobacter jejuni*;

анаэробных грамотрицательных бактерий (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы): *Bacteroides* spp., включая *Bacteroides fragilis*.

Клавулановая кислота подавляет II, III, IV и V типы β-лактамаз, неактивна в отношении β-лактамаз I типа, продуцируемых *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp. Клавулановая кислота обладает высокой тропностью к пенициллиназам, благодаря чему образует стабильный комплекс с ферментом, что предупреждает ферментативную деградацию амоксициллина под влиянием β-лактамаз.

Фармакокинетика. После приема внутрь оба компонента быстро абсорбируются в ЖКТ. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию. $T_{C_{max}}$ — 45 мин. После приема внутрь в дозах 375 и 625 мг C_{max} амоксициллина — 3.7 и 6.5 мг/л соответственно, клавулановой кислоты — 2.2 и 2.8 мг/л соответственно. После в/в введения в дозах 1200 и 600 мг C_{max} амоксициллина — 105.4 и 32.2 мкг/мл соответственно, клавулановой кислоты — 28.5 и 10.5 мкг/мл соответственно.

Связь с белками плазмы: амоксициллин — 17-20 %, клавулановая кислота — 22-30 %.

Метаболизируются оба компонента в печени: амоксициллин — на 10 % от введенной дозы, клавулановая кислота — на 50 %.

$T_{1/2}$ после приема в дозе 375 и 625 мг — 1 и 1.3 ч для амоксициллина, 1.2 и 0.8 ч — для клавулановой кислоты соответственно. $T_{1/2}$ после в/в введения в дозе 1.2 г и 600 мг — 0.9 и 1.07 ч для амоксициллина, 0.9 и 1.12 ч — для клавулановой кислоты соответственно. Выводится в основном почками (лубочковая фильтрация и канальцевая секреция): 50-78 % и 25-40 % дозы амоксициллина и клавулановой кислоты соответственно, выводится в неизмененном виде в течение первых 6 ч после приема.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: инфекции верхних дыхательных путей (бронхит, пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого), инфекции ЛОР-органов (синусит, тонзиллит, средний отит), инфекции желчевыводящих путей (холангит, холецистит), кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, сальмонеллезное носительство), инфекции мочеполовой системы и органов малого таза (пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, простатит, цервицит, сальпингит, сальпингоофорит, тубоовариальный абсцесс, эндометрит, бактериальный вагинит, септический аборт, послеродовой сепсис, пельвиоперитонит, мягкий шанкр, гонорея), инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы, абсцесс, флегмона, раневая инфекция), остеомиелит, эндокардит, менингит, сепсис; перитонит, послеоперационные инфекции, профилактика инфекций в хирургии.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к цефалоспоринам и другим β-лактамам антибиотикам), инфекционный мононуклеоз (в т. ч. при появлении кореподобной сыпи).

С осторожностью. Беременность, период лактации, тяжелая печеночная недостаточность, заболевания ЖКТ (в т. ч. колит в анамнезе, связанный с применением пенициллинов), ХПН.

Режим дозирования. Внутрь (дозы приведены в пересчете на амоксициллин), режим дозирования устанавливается индивидуально, в зависимости от тяжести течения и локализации инфекции, чувствительности возбудителя. Взрослым и подросткам старше 12 лет назна-

чают по 250 мг 3 раза в сутки. При тяжелом течении инфекций — 500 мг 3 раза в сутки или по 1 г 2 раза в сутки.

Детям до 12 лет — в виде суспензии, сиропа или капель для приема внутрь, 3 раза в сутки. Разовая доза устанавливается в зависимости от возраста: для детей в возрасте 7-12 лет — 250 мг, 2-7 лет — 125 мг, 9 мес—2 лет — 62.5 мг, кратность назначения — 3 раза в сутки. В тяжелых случаях дозы могут быть удвоены. Дозы при пероральном приеме для детей 9 мес—2 лет — 20-40 мг/кг/сут в 3 приема, для детей 2-12 лет — 20-50 мг/кг/сут в 3 приема в зависимости от тяжести инфекции.

Для детей в возрасте младше 9 мес доза для перорального приема не установлена. При приготовлении суспензии, сиропа и капель в качестве растворителя следует использовать воду.

При в/в введении взрослым и подросткам старше 12 лет вводят 1.2 г 3 раза в сутки, при необходимости — 4 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 6 г. Для детей 3 мес—12 лет — 25 мг/кг (30 мг/кг в расчете на весь препарат) 3 раза в сутки; в тяжелых случаях — 4 раза в сутки; для детей до 3 мес: недоношенные и в перинатальном периоде — 30 мг/кг 2 раза в сутки, в постперинатальном периоде — 25 мг/кг 3 раза в сутки.

Продолжительность лечения — до 14 дней.

Для профилактики послеоперационных инфекций при операциях продолжительностью менее 1 ч во время вводной анестезии вводят в дозе 1.2 г, в/в. При более длительных операциях — по 1.2 г каждые 6 ч в течение суток. При высоком риске инфицирования введение может быть продолжено в течение нескольких дней.

При ХПН уменьшают кратность введения в зависимости от КК. При КК больше 30 мл/мин уменьшения дозы не требуется; при КК 10-30 мл/мин лечение начинают с в/в введения 1.2 г, затем по 600 мг в/в или по 250-500 мг внутрь 2 раза в сутки; при КК меньше 10 мл/мин — 1.2 г, затем по 600 мг/сут в/в или 250-500 мг/сут внутрь в один прием. Для детей дозы следует уменьшать таким же образом.

Гемодиализ снижает концентрацию в сыворотке крови, в связи с чем во время и в конце диализа дополнительно вводят по 500 мг в/в.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени, повышение активности «печеночных» трансаминаз, в единичных случаях — холестатическая желтуха, гепатит, псевдомембранозный колит.

Аллергические реакции: крапивница, эритематозные высыпания, редко — мультиформная экссудативная эритема, анафилактический шок, ангионевротический отек, крайне редко — эксфолиативный дерматит, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона).

Местные реакции: в отдельных случаях — флебит в месте в/в введения.

Прочие: кандидамикоз, развитие суперинфекции, обратимое увеличение протромбинового времени.

Передозировка. Симптомы: нарушение функции ЖКТ и водно-электролитного баланса.

Лечение: симптоматическое. Гемодиализ эффективен.

Взаимодействие. Антациды, глюкозамин, слабительные ЛС, аминогликозиды замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию.

Бактерицидные антибиотики (в т. ч. аминогликозиды, цефалоспорины, циклосерин, ванкомицин, рифампицин) оказывают синергид-

ное действие; бактериостатические ЛС (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды) — антагонистическое.

Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает синтез витамина К и протромбиновый индекс). При одновременном приеме антикоагулянтов необходимо следить за показателями свертываемости крови.

Уменьшает эффективность пероральных контрацептивов, ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК, этинилэстрадиола — риск развития кровотечений «прорыва».

Диуретики, аллопуринол, фенилбутазон, НПВП и другие ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию амоксициллина (клавулановая кислота выводится в основном путем клубочковой фильтрации).

Аллопуринол повышает риск развития кожной сыпи.

Особые указания. При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кровотока, печени и почек.

С целью снижения риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ следует принимать препарат во время еды.

Возможно развитие суперинфекции за счет роста нечувствительной к нему микрофлоры, что требует соответствующего изменения антибактериальной терапии.

При назначении больным с сепсисом возможно развитие реакции бактериолиза (реакция Яриша—Герксгеймера).

У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками.

Поскольку таблетки — комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты по 250 мг и 500 мг содержат одинаковое количество клавулановой кислоты (125 мг), 2 таблетки по 250 мг не эквивалентны 1 таблетке по 500 мг.

▣ АМОРОЛФИН

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Лоцерил.

Формы выпуска. *Наружно:* раствор для наружного применения 5 %.

Химическое название. (±)-цис-2, 6-диметил-4-[2-метил-3-(п-трет-пентилфенил) пропил] морфолин (и в виде гидрохлорида).

Фармакологическое действие. Противогрибковый препарат, обладает фунгистатическим и фунгицидным действием. Повреждает клеточную мембрану грибов, в основном за счет нарушения синтеза стеролов. Снижает содержание эргостерола, вызывает накопление аномальных неплоскостных стереоизомеров стеролов.

Активен в отношении дрожжевых грибов рода *Candida spp.*, *Pityrosporum spp.*, *Malassezia spp.*, *Cryptococcus spp.*, дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*), плесневых грибов (*Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.*, *Fusarium spp.*), грибов *Dematiaceae* (*Cladosporium*, *Fonsecaea*, *Wangiella*), диморфных грибов (*Coccidioides*, *Histoplasma spp.*, *Sporothrix*) и актиномицетов.

Фармакокинетика. При нанесении лака для ногтей аморолфин проникает в ногтевую пластинку и далее в ногтевое ложе.

Системная абсорбция незначительна.

Показания. Онихомикозы, вызванные дерматофитами, дрожжевыми и плесневыми грибами (в том случае, если поражено не более $\frac{2}{3}$ ногтевой пластинки).

Профилактика грибковых поражений ногтей.

Противопоказания. Гиперчувствительность, период новорожденности и ранний детский возраст, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Наружно. Лак наносят на пораженные ногти 1 или 2 раза в неделю.

Перед нанесением с помощью прилагаемой одноразовой пилки удаляют пораженные участки, затем поверхность очищают ватными тампонами, смоченными этанолом, перед повторным нанесением лака процедуру повторяют. Лечение продолжают непрерывно, пока не вырастет новый ноготь и пораженные участки не будут выلعены (в среднем 6 мес для ногтей на пальцах кистей и 9-12 мес — для пальцев стоп).

Побочные эффекты. Жжение, гиперемия и зуд (в месте нанесения).

Особые указания. Во время лечения не рекомендуется пользоваться косметическим лаком для ногтей или накладными ногтями.

При работе с органическими растворителями следует надевать непроницаемые перчатки.

Пилки, использованные для обработки пораженных ногтей, не следует использовать для обработки здоровых ногтей.

☞ АМПИЦИЛЛИН

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический.

Синонимы: Ампициллин; Ампициллин Ватхэм; Ампициллин-АКОС; Ампициллин-КМП; Ампициллина натриевая соль; Ампициллина тригидрат; Зетсил; Стандациллин.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 125, 250 мг, 5 мл, капсулы 0.5 г, 250 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 5 г, таблетки 250 мг;

Парентерально: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0.5 г, 250 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 0.5 г, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0.5, 1, 2 г, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0.5, 1, 2 г, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций 0.5, 1, 2 г, 250 мг.

Химическое название. [2S-[2альфа, 5альфа, 6бета(S*)]] -6-[(Аминофенилацетил)амино]-3, 3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3,2,0]гептан-2-карбоновая кислота (в виде тригидрата, аргининовой, бензатиновой, калиевой и натриевой солей).

Описание. Мелкокристаллический порошок белого цвета, горький на вкус. Малорастворим в воде, практически нерастворим в этаноле. Кислотостабилен.

Фармакологическое действие. Полусинтетический пенициллин, широкого спектра действия, бактерициден. Кислотоустойчив. Подавляет синтез клеточной стенки бактерий.

Активен в отношении грамположительных (альфа- и бета-гемолизитические стрептококки, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, умеренно активен против большинства энтерококков, в т. ч. *Enterococcus faecalis*), *Listeria spp.*, и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mira-*

bilis, *Yersinia multocida* (ранее *Pasteurella*), многие виды *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Escherichia coli*) микроорганизмов, аэробных неспорообразующих бактерий.

Неэффективен в отношении пенициллиназопродуцирующих штаммов *Staphylococcus spp.*, всех штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, большинства штаммов *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.*

Фармакокинетика. Абсорбция после приема внутрь — быстрая, высокая, биодоступность — 40 %; $T_{C_{max}}$ при пероральном приеме 500 мг — 2 ч, C_{max} — 3–4 мкг/мл. Связь с белками плазмы — 20 %. При парентеральном введении (в/в, в/м) концентрация в крови превышает создаваемую при приеме внутрь. $T_{1/2}$ — 1–2 ч.

Равномерно распределяется в органах и тканях организма, обнаруживается в терапевтических концентрациях в плевральной, перитонеальной, амниотической и синовиальной жидкостях, ликворе, содержимом волдырей, моче (высокие концентрации), слизистой оболочке кишечника, костях, желчном пузыре, легких, тканях женских половых органов, желчи, в бронхиальном секрете (в гнойном бронхиальном секрете накопление слабое), придаточных пазухах носа, жидкости среднего уха (при его воспалении), слюне, тканях плода. Плохо проникает через ГЭБ (проницаемость увеличивается при воспалении мозговых оболочек).

Выводится преимущественно почками (70–80 %), в моче создаются очень высокие концентрации неизмененного антибиотика; частично — с желчью, у кормящих матерей — с молоком. Не кумулирует. Удаляется при гемодиализе.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: дыхательных путей и ЛОР-органов (синусит, тонзиллит, фарингит, средний отит, бронхит, пневмония, абсцесс легкого), инфекции почек и мочевыводящих путей (пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит), гонорея, инфекции билиарной системы (холангит, холецистит), хламидийные инфекции у беременных женщин (при переносимости эритромицина), цервицит, инфекции кожи и мягких тканей: рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы; инфекции опорно-двигательного аппарата; пастереллез, листериоз, инфекции ЖКТ (брюшной тиф и паратиф, дизентерия, сальмонеллез, сальмонеллезное носительство), абдоминальные инфекции (перитонит), эндокардит (профилактика и лечение), менингит, сепсис.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим пенициллинам, цефалоспоринам, карбапенемам), инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз, печеночная недостаточность, заболевания ЖКТ в анамнезе (особенно колит, связанный с применением антибиотиков), период лактации, детский возраст (до 1 мес).

С осторожностью. Бронхиальная астма, сенная лихорадка и другие аллергические заболевания, почечная недостаточность, кровотечения в анамнезе, беременность.

Режим дозирования. Внутрь, взрослым — по 0.25 г 4 раза в день за 0.5–1 ч до еды с небольшим количеством воды; при необходимости дозу увеличивают до 3 г/сут.

Инфекции ЖКТ и органов мочеполовой системы: 0.5 г 4 раза в сутки.

Листериоз — в/м или в/в по 50 мг/кг каждые 6 ч.

При инфекциях среднетяжелого течения взрослым вводят в/м 0.25–0.5 г каждые 6–8 ч; при тяжелом течении инфекций — 1–2 г 3–4 раза в сутки или в/в по 0.5 г каждые 6 ч.

При менингите — 14 г/сут; кратность введения — 6–8 раз.

При гонококковом уретрите — внутрь 3.5 г однократно или в/м 0.5 г 2 раза в течение одного дня; при гонорейном неосложненном уретрите — однократно 0.5 г.

Детям при тяжелых и среднетяжелых инфекциях — в/м по 25-50 мг/кг 4 раза в сутки; при менингите суточная доза — 100-200 мг/кг за 6-8 введений.

При нетяжелом течении инфекций у детей предпочтительнее назначать препарат в виде суспензии.

Детям старше 4 лет назначают по 1-2 г/сут; до 1 года — из расчета 100 мг/кг; 1-4 лет — 100-150 мг/кг; новорожденным с 1 мес — 150 мг/кг. Суточную дозу делят на 4-6 приемов.

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания (от 5-10 дней до 2-3 нед, а при хронических процессах — в течение нескольких месяцев).

Побочные эффекты. Аллергические реакции: возможны — зуд и шелушение кожи, крапивница, ринит, конъюнктивит, ангионевротический отек, редко — лихорадка, артралгия, эозинофилия, эритематозная и макулопапулезная сыпь, эксфолиативный дерматит, мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона), реакции, сходные с сывороточной болезнью, в единичных случаях — анафилактический шок, неаллергическая ампициллиновая сыпь, может исчезнуть без отмены препарата.

Со стороны пищеварительной системы: дисбактериоз, стоматит, гастрит, сухость во рту, изменение вкуса, боль в животе, рвота, тошнота, диарея, стоматит, глоссит, умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз, псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны ЦНС: головная боль, тремор, судороги (при терапии высокими дозами).

Лабораторные показатели: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, анемия.

Местные реакции: боль в месте введения, инфильтраты при в/м введении, флебиты при в/в введении в больших дозах.

Прочие: интерстициальный нефрит, нефропатия, суперинфекция (особенно у пациентов с хроническими заболеваниями или сниженной резистентностью организма), кандидамикоз влагалища.

Передозировка. Симптомы: проявления токсического действия на ЦНС (особенно у больных с почечной недостаточностью); тошнота, рвота, диарея, нарушение водно-электролитного баланса (как следствие рвоты и диареи).

Лечение: промывание желудка, активированный уголь, солевые слабительные, ЛС для поддержания водно-электролитного баланса и симптоматическое. Выводится с помощью гемодиализа.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с аминогликозидами.

Антациды, глюкозамин, слабительные ЛС, пища и аминогликозиды (при энтеральном приеме) замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию.

Бактерицидные антибиотики (в т. ч. аминогликозиды, цефалоспорины, циклосерин, ванкомицин, рифампицин) оказывают синергидное действие; бактериостатические ЛС (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды) — антагонистическое.

Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает синтез витамина К и протромбиновый индекс); уменьшает эффективность эстрогенсодержащих пер-

оральных контрацептивов (необходимо использовать дополнительные методы контрацепции), ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК, этинилэстрадиола (в последнем случае повышается риск развития кровотечений «прорыва»).

Диуретики, аллопуринол, оксифенбутазон, фенилбутазон, НПВП и другие ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию ампициллина в плазме (за счет снижения канальцевой секреции).

Аллопуринол повышает риск развития кожной сыпи.

Уменьшает клиренс и повышает токсичность метотрексата.

Усиливает всасывание дигоксина.

Особые указания. При курсовом лечении необходимо проводить контроль состояния функции органов кровотока, печени и почек.

Возможно развитие суперинфекции за счет роста нечувствительной к нему микрофлоры, что требует соответствующего изменения антибактериальной терапии.

При назначении больным с сепсисом возможно развитие реакции бактериолиза (реакция Яриша—Герксгеймера).

У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с другими β-лактамами антибиотиками.

При лечении легкой диареей на фоне курсового лечения следует избегать противодиарейных ЛС, снижающих перистальтику кишечника; можно использовать каолин- или аттапульгитсодержащие противодиарейные ЛС, показана отмена препарата. При тяжелой диарее необходимо обратиться к врачу.

Лечение должно обязательно продолжаться на протяжении еще 48-72 ч после исчезновения клинических признаков заболевания.

▣ АМПИЦИЛЛИН + ОКСАЦИЛЛИН&

Фарм. группа: антибиотик комбинированный (пенициллины полусинтетические).

Синонимы: Ампиокс; Ампиокс-натрий; Ампициллин + Оксациллин; Ампициллин, Оксациллин-Боримед; Оксамп; Оксамп-натрий; Оксампицин; Оксамсар.

Формы выпуска. Внутрь: капсулы 125 мг + 125 мг;

Парентерально: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 133.4 мг + 66.6 мг, 335.5 мг + 166.5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 133.4 мг + 66.6 мг, 335.5 мг + 166.5 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 0.5 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 133.4 мг + 66.6 мг, 335.5 мг + 166.5 мг, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 133.4 мг + 66.6 мг, 335.5 мг + 166.5 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций 133.4 мг + 66.6 мг, 335.5 мг + 166.5 мг, 375 мг + 125 мг.

Химическое название. 2S-2-альфа, 5-альфа, 6-бета(S*)-6-(аминофенилацетил)амино-3, 3-диметил-7-оксо-4-тиа-1- азабицикло[3,2,0.]гептан-2-карбоновая кислота (и в виде тригидрата, аргининовой, бензатиновой, калиевой и натриевой солей).

Фармакологическое действие. Комбинированный антибиотик, объединяющий спектр действия ампициллина и оксациллина.

Ампициллин — полусинтетический пенициллин, действует бактерицидно, кислотоустойчив. Активен в отношении грамположительных, не образующих пенициллиназу (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*), и грамотрицательных (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*) микроорганизмов. Оксациллин — пенициллиназоустойчивый полусинтетический антибиотик из группы пенициллинов, кислотоустойчив; обладает бактерицидным действием в отношении грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Actinomyces spp.*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, анаэробных спорообразующих палочек, в т. ч. *Clostridium*), грамотрицательных кокков (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*), *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Actinomyces spp.*, *Treponema spp.*

К действию ампиокс-натрия устойчивы *Pseudomonas aeruginosa* и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии, большинство штаммов *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*.

Фармакокинетика. $T_{C_{max}}$ обоих антибиотиков в крови — 0.5-1 ч после в/м введения. При в/в введении в крови быстро создаются концентрации препарата, превышающие таковые при в/м введении.

Оба антибиотика выводятся почками, частично — с желчью. При повторных введениях не кумулируют.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: синусит, тонзиллит, средний отит; бронхит, пневмония; холангит, холецистит; пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, гонорея, цервицит; инфекции кожи и мягких тканей: рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы и др.

Профилактика послеоперационных осложнений при хирургических вмешательствах (в т. ч. на фоне иммунодефицита), инфекций у новорожденных (инфицирование околоплодной жидкости; нарушение дыхания новорожденного, требующее применения реанимационных мер; опасность возникновения аспирационной пневмонии).

Тяжело протекающие инфекции (сепсис, эндокардит, менингит, послеродовая инфекция).

Противопоказания. Гиперчувствительность, инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз.

С осторожностью. Детям, родившимся у матерей с гиперчувствительностью к пенициллинам.

Режим дозирования. Внутрь, разовая доза для взрослых и детей старше 14 лет — 0.5-1 г, суточная — 2-4 г. Детям 3-7 лет — 100 мг/кг/сут, 7-14 лет — 50 мг/кг/сут. Длительность лечения — от 5-7 дней до 2 нед. Суточную дозу делят на 4-6 приемов.

В/м и в/в (струйно, капельно), суточная доза для взрослых и детей старше 14 лет — 3-6 г; для новорожденных, недоношенных и детей до 1 года — 100-200 мг/кг/сут; 1-6 лет — 100 мг/кг/сут; 7-14 лет — 100 мг/кг/сут. Суточную дозу вводят в 3-4 приема, с интервалом 6-8 ч. При необходимости указанные дозы могут быть увеличены в 1.5-2 раза.

Для в/м введения содержимое флакона (0.2 и 0.5 г) растворяют соответственно в 2 и 5 мл воды для инъекций.

Для в/в струйного введения (в течение 2-3 мин) разовую дозу растворяют в 10-15 мл воды для инъекций или 0.9 % раствора NaCl.

Для в/в капельного введения взрослым разовую дозу растворяют в 100-200 мл 0.9 % раствора NaCl или 5 % раствора декстрозы и вводят

со скоростью 60-80 кап/мин; детям в качестве растворителя используют 30-100 мл 5 %—10 % раствора декстрозы. В/в препарат вводят 5-7 дней, с последующим переходом на в/м или пероральный прием.

Растворы используют сразу после приготовления.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, гиперемия кожи, ангионевротический отек, ринит, конъюнктивит; лихорадка, артралгия, эозинофилия, в редких случаях — анафилактический шок; суперинфекция, дисбактериоз, изменение вкуса, рвота, тошнота, диарея, редко — псевдомембранозный энтероколит, лейкопения, нейтропения, анемия.

Флебит и перифлебит (при в/в введении); при в/м — в месте введения инфильтрат, болезненность.

При появлении признаков анафилактического шока должны быть приняты срочные меры для выведения больного из этого состояния: введение эпинефрина, ГКС (гидрокортизон или преднизолон) и антигистаминных ЛС, при необходимости проводят ИВЛ.

Взаимодействие. Антациды, глюкозамин, слабительные ЛС, пища, аминогликозиды (при энтеральном назначении) замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию.

Бактерицидные антибиотики (в т. ч. аминогликозиды, цефалоспорины, ванкомицин, рифампицин) оказывают синергидное действие; бактериостатические ЛС (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды) — антагонистическое.

Повышает эффективность непрямым антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает синтез витамина К и протромбиновый индекс); уменьшает эффективность пероральных контрацептивов, ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК, этинилэстрадиол — риск развития кровотечений «прорыва».

Диуретики, аллопуринол, блокаторы канальцевой секреции, фенилбутазон, НПВП и другие ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию препарата в плазме, что увеличивает риск развития токсического действия.

Аллопуринол повышает риск развития кожной сыпи.

Особые указания. При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кровотока, печени и почек.

Возможность развития суперинфекции (за счет роста нечувствительной к нему микрофлоры) требует соответствующего изменения антибактериальной терапии.

У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками.

Возможно применение при беременности по показаниям.

Выделяется с грудным молоком в низких концентрациях. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

При применении в высоких дозах у больных с почечной недостаточностью возможно токсическое действие на ЦНС.

▣ АМПИЦИЛЛИН + СУЛЬБАКТАМ&

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический + β -лактамаз ингибитор.

Синонимы: Амписид; Сулациллин; Сультасин; Уназин.

Формы выпуска. Парентерально: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0.5 г + 0.25 г, 1 г + 0.5 г, 250 мг + 125 мг, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0.5 г + 0.25 г, 1 г + 0.5 г, 250 мг + 125 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций 0.5 г + 0.25 г, 1 г + 0.5 г, 2 г + 1 г.

Фармакологическое действие. Бактерицидный антибиотик широкого спектра действия, кислотоустойчив. Блокирует синтез пептидогликана клеточной стенки микроорганизмов. Действующим началом является ампициллин — полусинтетический пенициллиновый антибиотик широкого спектра действия, разрушающийся β-лактамазами.

Второй компонент (сульбактам), не обладая антибактериальной активностью, ингибирует β-лактамазы и в связи с этим ампициллин приобретает способность действовать на устойчивые (продуцирующие β-лактамазы) штаммы.

Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Clostridium*, неспорообразующих анаэробов *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, в т. ч. *Bacteroides fragilis*). Неэффективен в отношении пенициллиназопродуцирующих штаммов стафилококков, всех штаммов синегнойной палочки, большинства штаммов клебсиелл и энтеробактерий.

Активность в отношении не вырабатывающих β-лактамазу возбудителей не превышает активности одного ампициллина.

Фармакокинетика. Проникает в большинство тканей и жидкостей организма; при воспалении проницаемость в СМЖ резко возрастает.

После в/в и в/м введения достигаются высокие концентрации сульбактама и ампициллина в крови.

$T_{1/2}$ — 1 ч (для ампициллина и сульбактама). Выводится почками — 70–80 %, преимущественно в неизменном виде, а также с желчью и грудным молоком. Сульбактам почти не подвергается метаболическим превращениям и выводится почками главным образом в неизменном состоянии и лишь около 25 % в виде метаболитов.

Показания. Бактериальные инфекции различной локализации, вызванные чувствительными возбудителями:

инфекции органов дыхания (в т. ч. пневмония, абсцесс легких, хронический бронхит, эмпиема плевры);

инфекции ЛОР-органов (в т. ч. синусит, тонзиллит, средний отит);

инфекции мочевыводящих путей и половых органов (пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, простатит, эндометрит);

инфекции желчевыводящих путей (холецистит, холангит);

инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматиты);

инфекции ЖКТ (дизентерия, сальмонеллез, сальмонеллоносительство);

инфекции костей и суставов;

септический эндокардит, менингит, сепсис, перитонит, скарлатина, гонококковая инфекция.

Профилактика послеоперационных осложнений при операциях на органах брюшной полости и малого таза.

Противопоказания. Гиперчувствительность, инфекционный мононуклеоз, период лактации.

С осторожностью. Печеночная и/или почечная недостаточность, беременность.

Режим дозирования. В/м, в/в (капельно со скоростью 60-80 кап/мин, струйно — медленно, в течение 3-5 мин). В/в вводят 5-7 дней, затем, при необходимости продолжения лечения, переходят на в/м применение.

Далее указаны суммарные дозы ампициллина и сульбактама (в соотношении 2:1).

При легком течении инфекции — 1.5-3 г/сут в 2 введения; при среднетяжелом течении — 3-6 г/сут в 3-4 введения; при тяжелом течении — 12 г/сут в 3-4 введения.

При неосложненной гонорее — 1.5 г, однократно.

Для профилактики хирургических инфекций — 1.5-3 г, во время анестезии; затем в течение 24 ч после операции — в той же дозе каждые 6-8 ч.

Детям — в суточной дозе из расчета 150 мг/кг (100 мг/кг ампициллина и 50 мг/кг сульбактама); кратность — 3-4 раза в сутки.

Новорожденным в возрасте до 1 нед и недоношенным детям — каждые 12 ч.

Курс лечения — 5-14 дней (при необходимости может быть продлен). После нормализации температуры и исчезновения других патологических симптомов лечение продолжают еще в течение 48 ч.

При ХПН (КК менее 30 мл/мин) необходимо увеличение интервалов между введениями.

Раствор для парентерального применения готовится ex tempore. К содержимому флакона добавляют 2 или 4 мл воды для инъекций, 0.5 % раствора прокаина или 0.9 % раствора NaCl. Для в/м введения допустимо разведение 0.5 % раствором лидокаина. Для в/в введения разовую дозу растворяют в 0.9 % растворе NaCl или 5 % растворе декстрозы в объеме от 10 до 200 мл.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, повышение активности «печеночных» трансаминаз; редко — псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: сонливость, недомогание, головная боль.

Лабораторные показатели: азотемия, повышение концентрации мочевины, гиперкреатининемия.

Аллергические реакции: крапивница, гиперемия кожи, ангионевротический отек, ринит, конъюнктивит, лихорадка, артралгия, эозинофилия, в редких случаях — анафилактический шок.

Местные реакции: при в/м введении — болезненность в месте введения; при в/в — флебит.

Прочие: при длительном лечении — суперинфекция, вызванная устойчивыми к препарату микроорганизмами (кандидоз).

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с продуктами крови или белковыми гидролизатами, аминогликозидами.

Антациды, глюкозамин, слабительные ЛС, пища, аминогликозиды (при энтеральном назначении) замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию.

Бактерицидные антибиотики (в т. ч. аминогликозиды, цефалоспорины, циклосерин, ванкомицин, рифампицин) оказывают синергидное действие; бактериостатические ЛС (макролиды, хлорамфеникол,

линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды) — антагонистическое.

Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает синтез витамина К и протромбиновый индекс); уменьшает эффективность пероральных контрацептивов, ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК, и этилэстрадиола (риск развития кровотечений «прорыва»).

Диуретики, аллопуринол, фенилбутазон, НПВП и другие ЛС, снижающие канальцевую секрецию, повышают концентрацию ампициллина в плазме.

Аллопуринол повышает риск развития кожной сыпи.

Особые указания. У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками.

При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кровотока, печени и почек.

Возможно развитие суперинфекции за счет роста нечувствительной к нему микрофлоры, что требует соответствующего изменения антибактериальной терапии.

При лечении больных с сепсисом возможно развитие реакции бактериолиза (реакция Яриша—Герксгеймера).

▣ АМФОТЕРИЦИН В

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Амфотерицин В; Фунгизон.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 тыс. ЕД, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 50 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий 50 мг.

Химическое название. [1R-(1R*, 3S*, 5R*, 6R*, 9R*, 11R*, 15S*, 16R*, 17R*, 18S*, 19E, 21E, 23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R*, 35S*, 36R*, 37S*)] -33-[(3-Амино-3, 6-дидезокси-бета-D-маннопиранозил)окси] -1, 3, 5, 6, 9, 11, 17, 37-октагидрокси-15, 16, 18-триметил-13-оксо-14, 39-диоксабицикло[33].

Фармакологическое действие. Полиеновый макроциклический антибиотик с противогрибковой активностью. Продуцируется *Streptomyces nodosus*. Оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие в зависимости от концентрации в биологических жидкостях и от чувствительности возбудителя. Связывается со стеролами (эргостеролами), находящимися в клеточной мембране чувствительного к препарату гриба. В результате нарушаются проницаемость мембраны, ее барьерные функции, происходит выход внутриклеточных компонентов во внеклеточное пространство и лизис гриба.

Активен в отношении большинства штаммов *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides braziliensis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Entomophthora*, *Basodiobolus*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania mexicana*, *Naegleria*, *Aspergillus fumigatus*.

Неэффективен в отношении бактерий, риккетсий, вирусов.

Фармакокинетика. После однократного в/в введения в крови создается эффективная концентрация (дозозависимая), сохраняющаяся в течение 24 ч. После в/в введения 1-5 мг/сут C_{max} в плазме — 0.5-2 мкг/мл. Связь с белками плазмы — более 90 %. Распределяется в лег-

ких, печени, селезенке, почках, надпочечниках, мышцах и других тканях. Концентрации в плевральном выпоте, перитонеальной, синовиальной жидкостях, водянистой влаге достигают примерно $\frac{2}{3}$ от концентрации в плазме; в СМЖ обычно не определяется. Кажущийся объем распределения у взрослых — 4 л/кг, у детей — 0.4-8.3 л/кг, у новорожденных — 1.5-9.4 л/кг.

Метаболизируется (пути неизвестны). В желчи и моче около 98 % присутствует в виде метаболитов. Выводится медленно почками, $T_{1/2}$ начальный у взрослых — 24 ч, детей — 5.5-40.3 ч, у новорожденных — 18.8-62.5 ч; $T_{1/2}$ конечный — 15 дней. Несмотря на замедленное выведение кумулирует слабо. Практически не выводится в ходе гемодиализа. После отмены обнаруживается в организме еще в течение нескольких недель.

При ингаляционном применении содержание в легочной ткани достигает фунгицидных концентраций для большинства патогенных грибов, содержится в фунгистатической концентрации в моче.

Показания. Грибковые инфекции: диссеминированный криптококкоз, криптококковый менингит; менингит, вызываемый другими грибами, инвазивный и диссеминированный аспергиллез, североамериканский бластомикоз, диссеминированные формы кандидоза, кишечное кандидоносительство, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, фикомикоз, хромомикоз, плесневый микоз, диссеминированный споротрихоз, гиалогифомикоз, хроническая мицетома, инфекции брюшной полости (в т. ч. перитонит), эндокардит, эндофтальмит, грибковый сепсис, грибковые инфекции мочевых путей.

Висцеральный лейшманиоз (в качестве первичной терапии, в т. ч. у пациентов с иммунодефицитом), американский кожно-висцеральный лейшманиоз.

Противопоказания. Гиперчувствительность, ХПН.

С осторожностью. Гломерулонефрит, амилоидоз, гепатит, цирроз печени, анемия, агранулоцитоз, сахарный диабет, беременность, период лактации.

Режим дозирования. В/в капельно в течение 2-4 ч, рекомендуемая концентрация — 0.1 мг/мл.

Пробная доза — 1 мг (основание) разводят в 20-50 мл 5 % раствора декстрозы и вводят в/в в течение не менее 20-30 мин под контролем АД, пульса, температуры тела через каждые 30 мин в течение 2-4 ч.

При хорошей переносимости рекомендуемая суточная доза — 0.25-0.3 мг/кг в зависимости от степени тяжести заболевания.

При повышенной чувствительности к препарату, заболеваниях ССС, недостаточности функции почек лечение начинают с низких доз — 5-10 мг и, постепенно увеличивая на 5-10 мг/сут, доводят до рекомендуемой суточной дозы — 0.5-0.7 мг/кг.

Подбор терапевтических доз осуществляется индивидуально в зависимости от вида и тяжести инфекции. При использовании препарата через день доза не должна превышать 1.5 мг/кг (во избежание развития сердечно-легочной недостаточности).

В случае прерывания терапии более чем на 7 дней возобновлять ее следует с самой низкой дозы, постепенно увеличивая до желаемого уровня.

Внутриполостная инстиляция: вначале 5 мг (основание) в 10-20 мл 5 % раствора декстрозы в течение 3-5 мин, затем по 50 мг (основание) в 10-20 мл 5 % раствора декстрозы в течение 3-5 мин каждый день. Через 8-12 ч после инстиляции вводят 20 мл 5 % раствора N-

ацетилцистеина и в течение ночи проводят непрерывное медленное отсасывание.

Промывание мочевого пузыря: 5 мг (основание) растворяют в 1 л стерильной воды и промывают с помощью трехканального катетера в течение 5-10 дней.

Детям: в/в, вначале 0.25 мг/кг (основание) в сутки в 5 % растворе декстрозы в течение 6 ч; с учетом переносимости дозу постепенно увеличивают (обычно на 0.125-0.25 мг/кг каждый день или через день) до максимальной дозы 1 мг/кг или 30 мг на 1 кв. м.

Споротрихоз: курсовая доза 2.5 г, продолжительность терапии — 9 мес.

Аспергиллез: курсовая доза — 3.6 г, продолжительность лечения — 11 мес.

Риноцеребральный фикомироз: курсовая доза — 3-4 г.

Для ингаляций — раствор готовят непосредственно перед употреблением из расчета 50 тыс. ЕД в 10 мл стерильной воды для инъекций. Ингаляции проводят 1-2 раза в день, продолжительность — 15-20 мин. При использовании ингаляторов, работающих только на вдохе, разовую дозу уменьшают до 25 тыс. ЕД. Курс лечения — 10-14 дней, повторный курс — через 7-10 дней.

Таблетки: внутрь, после еды, взрослым и детям старше 14 лет — по 200 тыс. ЕД 2 раза в сутки; при необходимости разовую дозу увеличивают до 500 тыс. ЕД. Курс лечения при локализованных формах кандидамикоза — 10-14 дней, при распространенных формах и глубоких микозах — до 3-4 нед.

Детям назначают в разовых дозах: до 2 лет — по 25 тыс. ЕД, 2-6 лет — 100 тыс. ЕД, 6-9 лет — 150 тыс. ЕД, 9-14 лет — 200 тыс. ЕД, кратность приема — 2 раза в день.

При необходимости и отсутствии побочных эффектов курс лечения может быть повторен после 5-7-дневного перерыва.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, диспепсия (тошнота, рвота, диарея, гастралгия), гепатотоксичность (повышение активности «печеночных» ферментов).

Со стороны нервной системы: головная боль, полиневропатия, эпилептические припадки.

Со стороны органов чувств: расстройства слуха и зрения (нечеткость зрения, диплопия).

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения.

Со стороны ССС: повышение или понижение АД, аритмия, изменения на ЭКГ.

Со стороны дыхательной системы: при ингаляционном применении — чувство «першения» в горле, кашель, ринит.

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (гиперкреатининемия, азотемия, ацидоз).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд кожи, одышка, бронхоспазм, лихорадка, ангионевротический отек, анафилаксия.

Местные реакции: тромбоз флебит в месте инъекции.

Прочие: снижение массы тела, миалгия, артралгия, гипокалиемия, гипомagneмиемия.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с гепарином, 0.9 % раствором NaCl и другими растворами, содержащими электролиты.

Присутствие бактериостатических добавок (в т. ч. бензилового спирта) может привести к преципитации препарата.

Синергизм — с нитрофуранами.

Повышает эффект и токсичность антикоагулянтов, теofilлина и препаратов сульфонилмочевины, флуцитозина (удлиняет $T_{1/2}$); снижает эффект этинилэстрадиола — риск развития кровотечений «прорыва».

Ингибиторы микросомального окисления в печени (в т. ч. циметидин, ненаркотические анальгетики, антидепрессанты) замедляют скорость метаболизма, повышают концентрацию в сыворотке крови (повышение токсичности).

Индукторы микросомального окисления в печени (в т. ч. фенитоин, рифампицин, барбитураты, карбамазепин) ускоряют метаболизм в печени (снижение эффекта).

Усиливает токсический эффект сердечных гликозидов (особенно на фоне исходного дефицита K^+ в организме) и курареподобных миорелаксантов.

ГКС, ингибиторы карбоангидразы, АКТГ увеличивают риск развития гипокалиемии.

Нельзя назначать одновременно с нефротоксичными антибиотиками (возрастает риск развития нарушений функции почек).

Противоопухолевые ЛС, лучевая терапия и ЛС, угнетающие костномозговое кроветворение, повышают риск возникновения анемии и других гематологических нарушений.

Особые указания. При длительном лечении вероятность возникновения токсических эффектов возрастает.

В период лечения проводят контрольное взвешивание больных, общий анализ крови, мочи, контроль уровня K^+ в крови, определяют функциональное состояние почек, печени, ЭКГ. Пациентам, принимающим препараты K^+ , необходимо регулярно контролировать уровень K^+ и Mg^{2+} в плазме.

Введение препарата пациентам, находящимся на гемодиализе, возможно только после завершения процедуры диализа.

Все процедуры с раствором следует проводить со строгим соблюдением правил асептики, поскольку сам препарат и все растворы, предназначенные для его разведения, не содержат консервантов или бактериостатических агентов.

При использовании систем для в/в введения, установленных ранее для других целей, необходимо систему промыть 5 % раствором глюкозы для инъекций.

При появлении анемии введение препарата следует прекратить.

▣ АМФОТЕРИЦИН В

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Амфотерицин В.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения 30 тыс. ЕД/г

Химическое название. [1R-(1R*, 3S*, 5R*, 6R*, 9R*, 11R*, 15S*, 16R*, 17R*, 18S*, 19e, 21e, 23e, 25e, 27e, 29e, 31e, 33R*, 35S*, 36R*, 37S*)]-33-[(3-амино-3,6-дидезокси-β-D-маннопиранозил)окси]-1,3,5,6,9,11,17,37-октагидрокси-15,16,18-триметил-13-оксо-14,39-диоксацикло[33,3,1]нонатриаконта-19,21,23,25,27,29,31-гептен-36-карбоновая кислота.

Фармакологическое действие. Полиеновый макроциклический антибиотик с противогрибковой активностью. Продуцируется *Streptomyces nodosus*. Оказывает фунгицидное или фунгистатическое дейст-

вие в зависимости от концентрации в биологических жидкостях и от чувствительности возбудителя. Связывается со стеролами (эргостеролами), находящимися в клеточной мембране гриба. В результате нарушаются проницаемость мембраны, ее барьерные функции, происходит выход внутриклеточных компонентов во внеклеточное пространство и лизис гриба.

Активен в отношении *Candida spp.*, однако менее эффективен, чем ЛС нового поколения (в т. ч. клотримазол, эконазол, миконазол).

Не действует на бактерии, риккетсии, вирусы.

Не оказывает раздражающего действия.

Показания. Кандидоз кожи и слизистых оболочек.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Наружно, на область поражения, 2-4 раза в сутки. Курс лечения — длительный: при интертригинозном кандидозе — 1-3 нед, при кандидозе участков опрелостей у детей — 1-2 нед, при поражении межпальцевых промежутков и паронихии — 2-4 нед, при чувствительных к терапии онихомикозах — несколько месяцев.

Побочные эффекты. Аллергические реакции — ощущение жжения, покалывания, гиперемия кожи, аллергический контактный дерматит, иногда — сухость кожных покровов.

Взаимодействие. Предварительная обработка кожи ЛС, содержащими бензиловый спирт, может привести к преципитации препарата.

Особые указания. Следует избегать наложения окклюзионных повязок, поскольку они создают благоприятные условия для размножения дрожжеподобных грибов и выделения ими раздражающих эндотоксинов.

Если через 1-2 нед терапевтический эффект отсутствует, то необходимо вновь обсудить диагноз и дальнейшую тактику лечения.

Использование противогрибковых ЛС для наружного применения может привести к сенсibilизации кожи и развитию реакций повышенной чувствительности при последующем использовании данных ЛС или в виде лекарственной формы системного действия.

▣ АМФОТЕРИЦИН В ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Амбизом.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг.

Фармакологическое действие. Полиеновый макроциклический антибиотик с противогрибковой активностью. Произцудируется *Streptomyces nodosus*. Оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие в зависимости от концентрации в биологических жидкостях и чувствительности возбудителя. Связывается со стеролами (эргостеролами), находящимися в клеточной мембране чувствительного к препарату гриба. В результате нарушается проницаемость мембраны, ее барьерные функции, происходит выход внутриклеточных компонентов во внеклеточное пространство и лизис гриба. Клетки млекопитающих также содержат стеролы (холестерин и др.), к которым амфотерицин В обладает более низким, чем к эргостеринам, сродством. Предполагается, что в основе повреждающего действия амфотерицина В на клетки человека и клетки грибов лежит один и тот же механизм.

Липосомы представляют собой цельные сферические везикулы, формирующиеся при диспергировании в воде некоторых липидов,

таких как фосфолипиды и холестерин. При гомогенизации в водном растворе фосфолипиды образуют единичные или множественные концентрические двухслойные мембраны. Липосомы препарата имеют одинарный бислой с активным веществом, встроенным в мембрану в виде заряженного комплекса с дистеарилфосфатидилглицерином. Липосомы, находясь в крови, могут оставаться интактными длительное время. При попадании в ткани, в которых находятся очаги грибковой инфекции, липосомы связываются с богатой эргостеролами мембраной клеточной стенки гриба, к которой они имеют высокий аффинитет, и затем происходит высвобождение активного вещества. Взаимодействие с клетками грибов происходит как вне, так и внутри макрофагов. Благодаря инактивности к клеткам человека и высокому аффинитету к клеточной стенке гриба, липосомальная форма препарата обладает меньшей токсичностью.

Активен в отношении большинства штаммов *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo*, *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Aspergillus fumigatus*.

Неэффективен в отношении бактерий, риккетсий, вирусов.

Фармакокинетика. После в/в введения суточных доз в диапазоне 2-5 мг/кг в крови создается эффективная дозозависимая концентрация, сохраняющаяся в течение 24 ч. Для доз 3, 4 и 5 мг/кг/сут C_{max} в плазме — 21.4; 25.6 и 35.9 мкг/мл соответственно, что в 6-10 раз больше C_{max} амфотерицина В нелипосомального. AUC при тех же суточных дозах составляет 211, 419 и 523 мкг х ч/мл соответственно; значения кажущегося объема распределения колебались от 0.03 л/кг до 1.84 л/кг (в среднем — 0.56; 0.53 и 0.45 л/кг соответственно), что на 1-12 % ниже значений для нелипосомального амфотерицина В. Распределение липосомального амфотерицина В изучено недостаточно; в высоких концентрациях обнаруживается в печени и селезенке; в почках после многократного введения в течение 28 дней концентрация отмечается в 5-6 раз ниже по сравнению с нелипосомальным амфотерицином.

Общий клиренс — 0.5-1.3 л/ч, что несколько ниже, по сравнению с нелипосомальным амфотерицином В (1.8 л/ч). Этот факт объясняют уменьшением почечного клиренса, поскольку липосомы имеют достаточно большие размеры для того, чтобы выводиться из сосудистого русла в процессе гломерулярной фильтрации. $T_{1/2}$ для доз 3, 4 и 5 мг/кг — 26, 38.2 и 32.4 ч. Продолжительность полного выведения варьирует от 100 ч до 49 дней, что связывают с медленным перераспределением препарата в тканях.

Показания. Грибковые инфекции: диссеминированный криптококкоз, криптококковый менингит, инвазивный и диссеминированный аспергиллез, североамериканский бластомикоз, диссеминированные формы кандидоза, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, фикомикоз, гиагогифомикоз, хроническая мицетомма; системный микоз на фоне СПИДа и при иммунодефиците на фоне противоопухолевой терапии; профилактика инвазивных грибковых инфекций у больных с нейтропенией при злокачественных новообразованиях, а также при пересадке паренхиматозных органов и костного мозга.

Лихорадочный синдром неясного генеза (резистентный к проводившейся в течение 96 ч антибиотикотерапии, у больных с нейтропенией и высоким риском грибковых инфекций).

Висцеральный лейшманиоз (в качестве первичной терапии, в т. ч. у пациентов с иммунодефицитом), американский кожно-висцеральный лейшманиоз.

Противопоказания. Гиперчувствительность, одновременная инфузия лейкоцитарной массы.

С осторожностью. Беременность, период лактации, ХПН.

Режим дозирования. В/в капельно, в течение 30-60 мин, рекомендуемая концентрация активного вещества — 0.5 мг/мл.

Средняя курсовая доза — 1-3 г, достигается на протяжении 2-4 нед.

При системных микозах начальная доза — 1 мг/кг/сут, при необходимости постепенно повышают до 3 мг/кг/сут.

Для профилактики инвазивных грибковых заболеваний при пересадке паренхиматозных органов — по 1 мг/кг/сут в течение 5 дней после трансплантации.

Пациентам с ВИЧ-инфекцией, осложненной диссеминированным криптококкозом, назначают в суточной дозе 3 мг/кг в течение 42 дней. После окончания основного курса, в связи с риском развития рецидивов инфекции, может быть необходима более продолжительная поддерживающая терапия.

При висцеральном лейшманиозе назначают 1-1.5 мг/кг/сут в течение 21 дня или по 3 мг/кг/сут в течение 10 дней.

Пациентам с иммунодефицитом назначают в той же дозе, но после окончания основного курса, в связи с риском развития рецидивов инфекции, могут быть необходимы поддерживающая терапия или повторные курсы лечения.

Для профилактики инвазивных грибковых инфекций у пациентов с нейтропенией, вызванной химиотерапией или применением высоких доз ГКС, назначают по 2 мг/кг/сут до момента восстановления уровня нейтрофилов до 500/мкл.

При лихорадочном синдроме, не поддающемся лечению антибиотиками, суточная доза — 1-3 мг/кг до нормализации температуры и восстановления числа нейтрофилов до уровня 1 тыс./мкл.

Детям назначают в тех же дозах, из расчета на 1 кг массы тела.

Правила приготовления инфузионного раствора: препарат следует растворять только в стерильной воде для инъекций, не содержащей бактериостатических добавок. Во флакон с 50 мг добавляют 12 мл стерильной воды для инъекций для достижения концентрации 4 мг/мл, флакон энергично встряхивают не менее 15 с до образования однородной суспензии. Затем производят расчеты, необходимые для дальнейшего разведения препарата, исходя из достигнутой концентрации 4 мг/мл.

Расчитанный объем растворенного препарата набирают в стерильный шприц, отфильтровывают, используя прилагаемый 5-микронный фильтр, и добавляют в стерильную емкость, содержащую необходимое количество 5 % раствора декстрозы. После растворения в стерильной воде для инъекций концентрат ЛС может храниться в течение 24 ч при температуре 2-8 °С, а раствор препарата, разбавленный 5 % раствором декстрозы, — 6 ч.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов.

Со стороны мочевыделительной системы: транзитное снижение функции почек — гиперкреатининемия, азотемия, почечный тубулярный ацидоз.

Аллергические реакции: лихорадка, озноб, кожная сыпь, затруднение дыхания; инфузионные реакции (боль в нижней части спины давящего и иного характера, боль в грудной клетке); анафилактические реакции.

Местные реакции: флебит или тромбоз флебит в месте инъекции.

Прочие: головная боль, гипокалиемия (аритмия, судороги, необычайная утомляемость или слабость), гемолиз, иктеричность склер и кожных покровов.

Взаимодействие. Противоопухолевые ЛС повышают риск возникновения бронхоспазма, артериальной гипотензии, нефротоксичности.

ГКС, ингибиторы карбоангидразы, АКТГ увеличивают риск развития гипокалиемии и нарушений деятельности ССС.

Может усилить токсические эффекты сердечных гликозидов (вследствие риска возникновения гипокалиемии), флуцитозина (вследствие повышения клеточной концентрации и задержки выведения почками), миорелаксантов, нефротоксичных ЛС.

Фармацевтически несовместим с солевыми растворами (включая физиологический) и другими ЛС.

Присутствие бактериостатических добавок (в т. ч. бензилового спирта) может привести к преципитации препарата.

Имидазольные противогрибковые ЛС могут способствовать выработке резистентности к амфотерицину В.

Особые указания. В клинических исследованиях показано, что липосомальный амфотерицин В значительно менее токсичен, чем нелипосомальный, поэтому может применяться у тяжелых больных (в т. ч. у больных СПИДом, злокачественными новообразованиями, при пересадке паренхиматозных органов и костного мозга детям и взрослым). Однако при длительной терапии следует соблюдать осторожность ввиду повышения вероятности возникновения токсических эффектов (по опыту применения на протяжении 3 мес с достижением суммарной дозы 16,8 г значимых токсических явлений не отмечалось).

При возникновении нарушения функции печени замена нелипосомальной формы препарата на липосомальную может редуцировать нежелательные явления.

Во время лечения не реже 1 раза в неделю должен проводиться контроль функции почек и печени, показателей гемопоэза. Особое внимание должно уделяться больным, получающим сопутствующую терапию нефротоксичными ЛС. Больным, получающим препараты K^+ , необходим пристальный контроль за уровнем K^+ и Mg^{2+} в сыворотке крови.

При назначении больным сахарным диабетом необходимо помнить, что каждый флакон препарата содержит около 900 мг сахарозы.

Во время лечения не следует одновременно назначать в/в введение лейкоцитарной массы во избежание риска острого легочного эффекта.

Введение препарата пациентам, находящимся на гемодиализе, возможно только после завершения процедуры диализа.

Все процедуры с раствором следует проводить со строгим соблюдением правил асептики, поскольку сам препарат и все растворы, предназначенные для его разведения, не содержат консервантов или бактериостатических агентов.

Для введения могут быть использованы системы со встроенными фильтрами с диаметром пор не менее 1 мк.

При использовании систем для в/в введения, установленных ранее для других целей, необходимо промыть систему 5 % раствором декстрозы для инъекций.

☞ **АМФОТЕРИЦИН В + МЕТИЛГЛУКАМИН**

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Амфоглюкамин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 100 мг.

Химическое название. Смесь N-метилглюкаминовой соли амфотерицина в с N-метилглюкамином.

Фармакологическое действие. Полиеновый антибиотик, в зависимости от концентрации в биологических жидкостях и чувствительности возбудителя оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие, основанное на способности связываться с эргостеролами, находящимися в клеточной мембране чувствительных к амфотерину В грибов, с последующим нарушением проницаемости цитоплазматической мембраны.

По спектру противогрибкового действия соответствует амфотерицину В. Активен *in vivo* и *in vitro* в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*, возбудителей глубоких и системных микозов: кандидоза, аспергиллеза, кокцидиоидоза, гистоплазмоза, бластомикоза, криптококкоза, споротрихоза, хромомикоза.

Фармакокинетика. Распределяется в большинстве органов и тканей организма, в СМЖ не определяется, проникает через плаценту. Связь с белками плазмы — 90 %.

Выводится почками, очень медленно, 2-5 % — в активной форме. Может обнаруживаться в моче в течение 7 нед после отмены.

Показания. Кандидамикоз ЖКТ, кишечное кандидоносительство; кандидамикоз внутренних органов, хронические и гранулематозные диссеминированные формы кандидоза; криптококкоз, североамериканский бластомикоз, кокцидиоидоз, гистоплазмоз, фикомикоз, хромомикоз, плесневый микоз, споротрихоз, вызванный штаммами родов *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Entomophthora*; аспергиллез.

Противопоказания. Гиперчувствительность, гломерулонефрит, амилоидоз, ХПН; печеночная недостаточность, гепатит, цирроз печени; анемия, агранулоцитоз; сахарный диабет, период лактации, беременность.

Режим дозирования. *Внутрь*. Взрослым начальная доза — 200 тыс. ЕД 2 раза в сутки (после еды); при недостаточном эффекте и хорошей переносимости дозу следует увеличить до 500 тыс. ЕД 2 раза в сутки.

Длительность лечения при локализованных формах кандидоза — обычно 10-14 дней, при распространенных формах и глубоких микозах — до 3-4 нед.

Детям — 2 раза в сутки (после еды): до 2 лет — 25 тыс. ЕД; 2-6 лет — по 100 тыс. ЕД; 6-9 лет — 150 тыс. ЕД; 9-14 лет — 200 тыс. ЕД; старше 14 лет — в такой же дозе, как взрослым.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, потеря массы тела, боль в эпигастрии, повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Со стороны органов кроветворения: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения.

Со стороны нервной системы: головная боль, полиневропатия.

Со стороны органов чувств: нечеткость зрения, диплопия.

Со стороны ССС: снижение или повышение АД, аритмия.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек (гиперкреатининемия, азотемия, ацидоз).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек.

Лабораторные показатели: гипокалиемия, гипомагниемия.

Прочие: лихорадка, озноб.

Взаимодействие. Усиливает токсичность сердечных гликозидов и недеполяризующих миорелаксантов.

При одновременном применении с потенциально нефротоксичными антибиотиками, циклоспорином и диуретиками увеличивается риск развития нефротоксического действия.

Средства, угнетающие костный мозг, лучевая терапия усиливают вероятность развития анемии и других гематологических нарушений.

Снижает клиренс флуцитозина.

При одновременном применении с ГКС возможно усиление гипокалиемии.

Особые указания. В процессе лечения следует проводить контрольное взвешивание больных, систематически исследовать кровь, содержание K^+ в крови, мочу, определять функциональное состояние почек, печени.

При появлении симптомов анемии лечение амфотерицином следует прекратить.

При одновременном применении с ГКС иммуносупрессивный эффект последних нежелателен у пациентов с тяжелыми микозами.

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения препарата в период беременности не проведено. Применение показано только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания (неизвестно, выделяется ли амфотерицин В в грудное молоко).

▣ АЦЕТАРСОЛ

Фарм. группа: противопротозойное средство.

Синонимы — Осарбон.

Формы выпуска. *Вагинально:* суппозитории вагинальные 250 мг.

Химическое название. 3-ацетамидо-4-гидроксифенилмышьяковая кислота.

Фармакологическое действие. Противопротозойное средство, оказывает противовоспалительное, противоамебное, противотрихомонадное действие. Блокирует сульфгидрильные группы ферментов простейших.

Показания. Трихомонадный кольпит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная недостаточность, ХПН, сахарный диабет, геморрагический диатез, туберкулез.

Режим дозирования. Интравагинально, по 1 свече 1 раз в день.

Побочные эффекты. Желтуха, гепатит, полиневрит, аллергические реакции.

▣ АЦЕТАРСОЛ + СУЛЬФАНИЛАМИД&

Фарм. группа: противопротозойное средство.

Синонимы — Осарцид.

Формы выпуска. *Вагинально:* суппозитории вагинальные.

Фармакологическое действие. Противопротозойное средство, блокируя сульфгидрильные ферментные системы, нарушает обменные процессы у простейших (в т. ч. трихомонад, амёб), а также некоторых спирохет. Для снижения резорбции препарата (и риска развития возможной интоксикации) необходимо поддержание кислой среды влагалища. Декстроза, входящая в состав препарата, является питательным субстратом для лактобацилл нормальной вагинальной микрофлоры. Лактобациллы разлагают декстрозу с образованием молочной кислоты, обеспечивают кислую среду влагалища. Борная кислота также поддерживает кислую среду влагалища.

Сульфаниламид — бактериостатическое средство, механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК и угнетением активности дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой, а затем тетрагидрофолиевой кислоты и в результате — к нарушению синтеза нуклеиновых кислот микроорганизмов.

Показания. Трихомонадный кольпит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, нарушения функции почек, сахарный диабет, геморрагический диатез, туберкулез, беременность.

Режим дозирования. Интравагинально (предварительно освободив суппозиторий от контурной упаковки при помощи ножниц, разрезав пленку по контуру суппозитория) — 1 суппозиторий 1 раз в день, в течение 10 дней. Процедуру производят в положении лежа на спине.

Побочные эффекты. Желтуха, гепатит, полиневрит, аллергические реакции.

☞ **Бализ**

Фарм. группа: противомикробное и противовоспалительное кишечное средство.

Состав: кетокислот углеводов смесь 700 мг.

Формы выпуска. *Ректально:* суппозитории ректальные.

Фармакологическое действие. Обладает антибактериальным действием, стимулирует регенерацию тканей, уменьшает воспаление и отечность.

Показания. Геморрой, сфинктерит, трещины заднего прохода.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Ректально. При лечении анальных трещин, внутреннего геморроя, сфинктеритов, анусалгии свечу вводят в прямую кишку 2 раза в сутки, утром и вечером. При лечении хронического комбинированного геморроя $\frac{1}{3}$ свечи размятчают и смазывают область ануса, после чего вводят по 1 свече 2 раза в сутки. При геморрое, осложненном кровотечением или тромбозом узлов, указанные процедуры рекомендуется выполнять 3 раза в сутки. Курс лечения — 1-3 нед.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

☞ **БАЦИТРАЦИН + НЕОМИЦИН**

Фарм. группа: антибиотик комбинированный (антибиотик полипептидный + антибиотик-аминогликозид).

Синонимы — Банеоцин.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения, порошок для наружного применения.

Фармакологическое действие. Комбинированный антибактериальный препарат для местного применения. Бацитрацин — антибактериальное средство полипептидной структуры, подавляет синтез клеточной мембраны. Неомидин — аминогликозидный антибиотик, воздействует на генетический код бактерий и нарушает процесс синтеза белка. Активен в отношении ряда грамположительных (в т. ч. *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*) и грамотрицательных (в т. ч. *Proteus spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia multocida* (ранее *Pasteurella*), *Borrelia spp.*, *Treponema pallidum*; *Leptospira interrogans*, *Fusobacterium spp.*) микроорганизмов.

Показания. Дерматология: эпидермальная пиодермия (импетиго, фолликулит, фурункул, флегмона); инфекции раневых поверхностей и ушибов; гангренозная эктима; профилактика развития гнойной инфекции (опоясывающего лишая, укусов насекомых).

Офтальмология: блефарит, дакриоцистит, мейболит (ячмень), острый конъюнктивит, изъязвление роговицы, кератоконъюнктивит, блефароконъюнктивит.

Отология: наружный отит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, перфорация барабанной перепонки.

С осторожностью. Почечная недостаточность.

Режим дозирования. Порошок в аэрозоле: хорошо встряхнуть перед употреблением, наносить на пораженную поверхность с расстояния 20-25 см тонким слоем 1-3 раза в день. Мазь наносят на пораженную поверхность 2-4 раза в сутки. Глазную мазь наносят на веко или на конъюнктиву тонкой пленкой 2-5 раз в день. Раствор: инстилляция 1-2 капель в нижнее веко или в наружный слуховой проход 4-5 раз в день; при тяжелом течении инфекций — по 2 капли каждый час. При улучшении — уменьшить число аппликаций в день.

Побочные эффекты. Местнораздражающее действие, отек и зуд кожи, крапивница, контактный дерматит, суперинфекции; нефротоксичность, ототоксичность. При нанесении на большие площади (более 20 % поверхности тела), на открытые раны, ушибы и изъязвления, а также при длительном использовании — развитие системных побочных действий.

Особые указания. Раствор для наружного применения готовится непосредственно перед употреблением в асептических условиях. Приготовленный раствор годен в течение 3 нед.

▣ БЕНЗАТИНА БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин.

Синонимы: Бензилциллин-1; Бициллин-1; Ретарпен; Экстенциллин.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 1.2; 2.4 млн ЕД, 600 тыс. ЕД, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения 1.2; 2.4 млн ЕД, 300, 600 тыс. ЕД, порошок для приготовления суспензии для инъекций 1.2; 2.4 млн МЕ.

Химическое название. N, N-дибензилэтилендиаминовая соль бензилпенициллина.

Фармакологическое действие. Природный антибиотик, получаемый из плесневого гриба *Penicillium chrysogenum*. На микробную клетку действует бактерицидно. Характеризуется длительным действием.

Подавляет синтез клеточной стенки микроорганизмов. Активен в отношении грамположительных возбудителей: *Staphylococcus spp.* (пенициллиназообразующих), *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, анаэробных спорообразующих палочек, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces israelii*; грамотрицательных микроорганизмов: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, а также в отношении *Treponema spp.* К действию препарата устойчивы штаммы *Staphylococcus spp.*, продуцирующие пенициллиназу, разрушающую бензилпенициллин. В связи с длительным действием препарат находит применение в лечении инфекций, вызванных *Streptococcus spp.* и *Treponema pallidum*.

Фармакокинетика. После в/м введения медленно гидролизруется с высвобождением бензилпенициллина. $T_{C_{max}}$ в плазме — 12-24 ч после инъекции. На 14-й день после введения 2.4 млн ЕД концентрация в сыворотке крови составляет 0.12 мкг/мл; на 21-й день после введения 1.2 млн ЕД — 0.06 мкг/мл (1 ЕД = 0.6 мкг). Проникновение в жидкости высокое, в ткани — низкое. Преодолевает плацентарный барьер и проникает в молоко матери. Связь с белками плазмы — 40-60 %. Метаболизируется незначительно, выводится преимущественно почками в неизменном виде. За 8 сут выделяется до 33 % введенной дозы.

Показания. Сифилис и другие заболевания, вызываемые бледными трепонемами (фрамбезия), стрептококковые инфекции (исключая инфекции, вызванные стрептококками группы В) — острый тонзиллит, скарлатина, раневые инфекции, рожистое воспаление; ревматизм (профилактика), профилактика послеоперационных осложнений.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим β -лактамам), бронхиальная астма, сенная лихорадка.

Режим дозирования. Вводят только в/м, при необходимости 2 инъекций их делают в разные ягодичцы. При лечении врожденного сифилиса новорожденных и детей младшего возраста — 2 инъекции по 0.6 млн ЕД или 1 инъекцию по 1.2 млн ЕД. При первичном серонегативном сифилисе: однократно 2.4 млн ЕД; при первичном серопозитивном и вторичном свежем сифилисе — 2.4 млн ЕД дважды с интервалом в 7 дней; при вторичном рецидивном и скрытом раннем сифилисе первую инъекцию производят в дозе 4.8 млн ЕД (по 2.4 млн ЕД в каждую ягодичцу), вторую и третью инъекции — по 2.4 млн ЕД с интервалом в 1 нед; новорожденным и детям младшего возраста — 1.2 млн ЕД.

При возобновлении клинических проявлений заболевания или при сохранении четких положительных лабораторных показателей лечение следует повторить. При лечении третичного сифилиса — 1-2 инъекции по 2.4 млн ЕД еженедельно в течение 3-5 нед. При лечении фрамбезии детям назначают по 0.6-1.2 млн ЕД; взрослым — 1-2 инъекции по 1.2 млн ЕД. Лицам, имевшим контакт с больными, или больным с латентной формой инфекции назначают $1/2$ дозы.

При лечении острого тонзиллита, скарлатины, рожи, раневых инфекций в острой фазе терапию начинают с бензилпенициллина, а продолжают лечение бензатина бензилпенициллином, назначая детям до 12 лет по 0.6 млн ЕД, в зависимости от тяжести инфекции ежедневно или каждые 3 дня; возможно назначение по 1.2 млн ЕД каждые 2-4 нед. Взрослым — 1-2 инъекции по 1.2 млн ЕД 1 раз в неделю.

Для профилактики приступов острого суставного ревматизма вводят в/м 1 раз каждые 15 дней в дозе 2.4 млн ЕД взрослым и 0.6-1.2 млн ЕД — детям (в зависимости от возраста).

Для профилактики скарлатины детям, имевшим контакт с больными, вводят 0.6-1.2 млн ЕД 1 раз в неделю; взрослым — 2.4 млн ЕД.

Для профилактики обострения рожистого воспаления детям назначают по 0.6 млн ЕД каждые 2 нед или 1.2 млн ЕД каждые 3-4 нед; взрослым — 2.4 млн ЕД; для профилактики инфекций после «малых» хирургических вмешательств назначают аналогичные дозы в комбинации с бензилпенициллином каждые 7-14 дней до полного выздоровления.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: анафилактический шок, анафилактоидные реакции, крапивница, лихорадка, артралгия, ангионевротический отек, мультиформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит; головная боль, стоматит, глоссит; анемия, тромбоцитопения, лейкопения, гипокоагуляция; местные реакции (у детей). При длительной терапии — суперинфекция устойчивыми микроорганизмами и грибами.

Взаимодействие. Бактерицидные антибиотики (в т. ч. цефалоспорины, циклосерин, ванкомицин, рифампицин, аминогликозиды) оказывают синергидное действие; бактериостатические (в т. ч. макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины) — антагонистическое.

Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает протромбиновый индекс); снижает эффективность пероральных контрацептивов, ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК, этинилэстрадиол — риск развития кровотечений «прорыва».

Диуретики, аллопуринол, блокаторы канальцевой секреции, фенилбутазон, НПВП, снижая канальцевую секрецию, повышают концентрацию пенициллинов. Аллопуринол повышает риск развития аллергических реакций (кожной сыпи).

Особые указания. При появлении любой аллергической реакции требуется немедленное прекращение лечения.

Нельзя вводить п/к, в/в, эндолумбально, а также в полости тела.

При случайном внутрисосудистом введении могут отмечаться проходящее чувство унетенности, тревоги и нарушения зрения (синдром Уанье). Для того чтобы избежать случайного внутрисосудистого введения препарата, рекомендуется перед проведением в/м инъекции произвести аспирацию с целью выявления возможного попадания иглы в сосуд.

При лечении венерических заболеваний, если имеется подозрение на сифилис, перед началом терапии и затем в течение 4 мес необходимо проведение микроскопических и серологических исследований.

В связи с возможностью развития грибковых поражений целесообразно при лечении бензилпенициллином назначать витамины группы В и витамин С, а при необходимости — нистатин и леворин.

Необходимо учитывать, что применение препарата в недостаточных дозах или слишком раннее прекращение лечения часто приводит к появлению резистентных штаммов возбудителей.

▣ БЕНЗАТИНА БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН + БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН ПРОКАИНА&

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин.

Синонимы: Бензилциллин-5; Бициллин-5; Дициллин-5.

Формы выпуска. Парентерально: порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 1.5 млн ЕД, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения 1.5 млн ЕД.

Фармакологическое действие. Комбинированный бактерицидный антибиотик 2 солей бензилпенициллина длительного действия. Подавляет синтез клеточной стенки микроорганизма. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (не образующих пеницилиназу), *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, анаэробных спорообразующих палочек, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces israelii*; грамотрицательных микроорганизмов: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Treponema spp.* К действию препарата устойчивы штаммы *Staphylococcus spp.*, продуцирующие пеницилиназу.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: продолжительная (круглогодичная) профилактика рецидивов ревматизма; сифилис и другие заболевания, вызываемые бледными трепонемами (фрамбезия), стрептококковые инфекции (исключая инфекции, вызванные стрептококками группы В) — острый тонзиллит, скарлатина, раневые инфекции, рожистое воспаление; ревматизм (профилактика).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. В/м, взрослым — по 1.5 млн ЕД 1 раз в 4 нед; детям дошкольного возраста — 600 тыс. ЕД 1 раз в 3 нед, детям старше 8 лет — 1.2 млн ЕД 1 раз в 4 нед.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: анафилактический шок, анафилактоидные реакции, крапивница, лихорадка, артралгия, ангионевротический отек, мультиформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит; стоматит, глоссит; анемия, тромбоцитопения, лейкопения, гипокоагуляция.

Взаимодействие. Бактерицидные антибиотики (в т. ч. цефалоспорины, ванкомицин, рифампицин, аминогликозиды) оказывают синергидное действие; бактериостатические (в т. ч. макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины) — антагонистическое. Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает протромбиновый индекс); снижает эффективность пероральных контрацептивов, ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК, этинилэстрадиола — риск развития кровотечений «прорыва». Диуретики, аллопуринол, блокаторы канальцевой секреции, фенилбутазон, НПВП, снижая канальцевую секрецию, повышают концентрацию. Аллопуринол повышает риск развития аллергических реакций (кожной сыпи).

Особые указания. Нельзя вводить п/к, в/в, эндолумбально, а также в полости тела.

При случайном внутрисосудистом введении могут отмечаться проходящее чувство угнетенности, тревоги и нарушения зрения (синдром Уанье). Для того чтобы избежать случайного внутрисосудистого введения препарата, рекомендуется перед проведением в/м инъекции произвести аспирацию с целью выявления возможного попадания иглы в сосуд.

При лечении венерических заболеваний, если имеется подозрение на сифилис, перед началом терапии и затем в течение 4 мес необходимо проведение микроскопических и серологических исследований. В связи с возможностью развития грибковых поражений целесообразно назначать витамины группы В и витамин С, а при необходимо-

сти — нистатин и леворин. Необходимо учитывать, что применение недостаточных доз или слишком раннее прекращение лечения часто приводит к появлению резистентных штаммов возбудителей.

▣ **БЕНЗАТИНА БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН + БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН ПРОКАИНА + БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН&**

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин.

Синонимы: Бензилциллин-3; Бициллин-3; Дициллин-3.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для инъекций 600 тыс. ЕД, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения 1.2 млн ЕД, 600 тыс. ЕД.

Фармакологическое действие. Комбинированный бактерицидный препарат 3 солей бензилпенициллина: дибензилэтилendiаминовой, прокаинозой, калиевой, обладающих длительным действием. Подавляет синтез клеточной стенки микроорганизмов. Активен в отношении грамположительных возбудителей: *Staphylococcus spp.* (не образующих пенициллиназу), *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces israelii*; анаэробных спорообразующих палочек, *Bacillus anthracis*; грамотрицательных микроорганизмов: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Treponema spp.*

К действию препарата устойчивы штаммы *Staphylococcus spp.*, образующие пенициллиназу.

Фармакокинетика. После в/м введения медленно всасывается с высвобождением из депо бензилпенициллина. При однократном введении сохраняется в средней терапевтической концентрации 6-7 сут. TC_{max} в плазме — 12-24 ч после инъекции. На 14-й день после введения 2.4 млн ЕД концентрация в сыворотке крови составляет 0.12 мкг/мл; на 2-й1 день после введения 1.2 млн ЕД — 0.06 мкг/мл (1 ЕД = 0.6 мкг). Проникновение в жидкости высокое, в ткани — низкое. Связь с белками плазмы — 40-60 %. Проникает через плацентарный барьер, обнаруживается в молоке матери. Метаболизируется незначительно, выводится преимущественно почками в неизменном виде.

Показания. Инфекции, вызываемые чувствительными микроорганизмами (при необходимости создания высокой концентрации бензилпенициллина в крови в первые часы после введения и длительного поддержания терапевтической концентрации в дальнейшем): сифилис и другие заболевания, вызываемые бледными трепонемами (фрамбезия), стрептококковые инфекции (исключая инфекции, вызванные стрептококками группы В) — острый тонзиллит, скарлатина, раневые инфекции, рожистое воспаление; ревматизм (профилактика).

Противопоказания. Гиперчувствительность к препаратам группы пенициллина и другим β -лактамам антибиотикам, аллергия к прокаину.

С осторожностью. Бронхиальная астма, сенная лихорадка и др. аллергические заболевания.

Режим дозирования. Вводят глубоко в/м в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы (в/в введение запрещается) в дозе 300 тыс. ЕД. При необходимости 2 инъекций их делают в разные ягодичцы. Повторные инъекции производят на 4-е сутки после предыдущей инъекции. В дозе 600 тыс. ЕД вводят 1 раз в 6 дней.

При лечении первичного и вторичного сифилиса разовая доза препарата составляет 1.8 млн ЕД. Курс лечения состоит из 7 инъек-

ций. Первая инъекция проводится в дозе 300 тыс. ЕД, вторая инъекция — через 1 сут в полной дозе, последующие инъекции проводят 2 раза в неделю.

При лечении вторичного рецидивного и скрытого раннего сифилиса для первой инъекции используется доза 300 тыс. ЕД, для последующих инъекций — 1,8 млн ЕД. Инъекции проводят 2 раза в неделю. Курс лечения — 14 инъекций.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, ангионевротический отек, мультиформная экссудативная эритема, редко анафилактический шок.

Артралгия, лихорадка, эксфолиативный дерматит; стоматит, глосит; анемия, тромбоцитопения, лейкопения, гипокоагуляция.

При длительной терапии — суперинфекция устойчивыми микроорганизмами и грибами.

Взаимодействие. Бактерицидные антибиотики (в т. ч. цефалоспорины, ванкомицин, рифампицин, аминогликозиды) оказывают синергидное действие; бактериостатические (в т. ч. макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины) — антагонистическое.

Снижает эффективность пероральных контрацептивов и этинилэстрадиола — риск развития кровотечений «прорыва».

Диуретики, аллопуринол, фенилбутазон, НПВП, снижая канальцевую секрецию, повышают концентрацию пенициллинов. Аллопуринол повышает риск развития аллергических реакций (кожной сыпи).

Особые указания. При появлении любой аллергической реакции требуется немедленное прекращение лечения.

Нельзя вводить п/к, в/в, эндолумбально, а также в полости тела.

При случайном внутрисосудистом введении могут отмечаться проходящее чувство угнетенности, тревоги и нарушения зрения (синдром Уанье). Для того чтобы избежать внутрисосудистого введения препарата, рекомендуется перед проведением в/м инъекции произвести аспирацию с целью выявления возможного попадания иглы в сосуд.

При лечении венерических заболеваний, если имеется подозрение на сифилис, перед началом терапии и затем в течение 4 мес необходимо проведение микроскопических и серологических исследований.

В связи с возможностью развития грибковых поражений целесообразно назначать витамины группы В и аскорбиновую кислоту, а при необходимости — нистатин и леворин, при признаках генерализации инфекции — флуконазол.

Необходимо учитывать, что применение препарата в недостаточных дозах или слишком раннее прекращение лечения часто приводит к появлению резистентных штаммов возбудителей.

В редких случаях возможно развитие анафилактического шока. При появлении первых признаков анафилактического шока должны быть приняты срочные меры для выведения больного из этого состояния: введение норэпинефрина, ГКС, при необходимости проводят ИВЛ.

☞ **БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН**

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин.

Синонимы: Бензилпенициллин; Бензилпенициллин калия; Бензилпенициллин натрия; Бензилпенициллин-КМП; Пенициллин G

натриевая соль; Прокаин пенициллин G 3 мега; Прокаин-Бензилпенициллин.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 млн МЕ, 1.5 млн ЕД, 250, 500 тыс. ЕД, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 3 млн МЕ, 1; 1.2; 3; 4 млн ЕД, 250, 300, 500, 600 тыс. ЕД, порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения 1.2 млн ЕД, 300, 600 тыс. ЕД.

Химическое название. (2S-(2альфа, 3альфа, 6бета))-(-3, 3-диметил-7-оксо-6-((фенилацетил)амино(-4-тиа-1-аза бицикло[3,2,0]гептан-2-карбоновая кислота (в виде натриевой или калиевой соли).

Фармакологическое действие. Бактерицидный антибиотик из группы биосинтетических («природных») пенициллинов. Подавляет синтез клеточной стенки микроорганизмов. Активен в отношении грамположительных возбудителей: стафилококков (не образующие пенициллиназу), стрептококков, пневмококков, коринебактерий дифтерии, анаэробных спорообразующих палочек, палочек сибирской язвы, *Actinomyces spp.*; грамотрицательных микроорганизмов: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, а также в отношении *Treponema spp.*, гонококков, менингококков и в отношении спирохет. Неактивен в отношении большинства грамотрицательных бактерий, риккетсий, вирусов, простейших. К действию препарата устойчивы пенициллиназообразующие штаммы микроорганизмов. Разрушается в кислой среде. Прокаиновая соль бензилпенициллина в сравнении с калиевой и натриевой солями характеризуется большей продолжительностью действия.

Фармакокинетика. $T_{C_{max}}$ при в/м введении — 20-30 мин. $T_{1/2}$ 30-60 мин, при почечной недостаточности — 4-10 ч и более. Связь с белками плазмы — 60 %. Проникает в органы, ткани и биологические жидкости, кроме ликвора, тканей глаза и простаты; при воспалении менингеальных оболочек проникает через ГЭБ. Выводится почками в неизменном виде.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: крупозная и очаговая пневмония, эмпиема плевры, бронхит; сепсис, септический эндокардит (острый и подострый), перитонит; менингит; остеомиелит; инфекции мочеполовой системы (пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, гонорея, бленнорея, сифилис, цервицит), желчевыводящих путей (холангит, холецистит); раневая инфекция, инфекции кожи и мягких тканей: рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы; дифтерия; скарлатина; сибирская язва; актиномикоз; ЛОР-заболевания, глазные болезни.

Противопоказания. Гиперчувствительность; эпилепсия (для эндолумбального введения), гиперкалиемия, аритмии (для калиевой соли).

С осторожностью. Беременность, период лактации.

Режим дозирования. Бензилпенициллина натриевая соль: вводят в/м, в/в, п/к, эндолумбально, интратрахеально. При в/м и в/в введении разовые дозы при среднетяжелом течении инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей (заболевания мочевыводящих путей, инфекция мягких тканей и др.) — 2.5-5 млн ЕД 4 раза в сутки. При тяжелом течении инфекций (сепсис, септический эндокардит, менингит и др.) — 10-20 млн ЕД в сутки; при газовой гангрене — до 40-60 млн ЕД.

Суточная доза для детей в возрасте до 1 года — 50-100 тыс. ЕД/кг, старше 1 года — 50 тыс. ЕД/кг; при необходимости — 200-300 тыс.

ЕД/кг, по «жизненным» показаниям — увеличение до 500 тыс. ЕД/кг. Кратность введения — 4-6 раз в сутки, в/в — 1-2 раза в сутки в сочетании с в/м инъекциями.

Эндолюмбально вводят при гнойных заболеваниях головного и спинного мозга и мозговых оболочек. В зависимости от заболевания и тяжести его течения: взрослым — 5-10 тыс. ЕД, детям — 2-5 тыс. ЕД 1 раз в сутки в течение 2-3 дней в/в, затем назначают в/м.

Для в/в струйного введения разовую дозу (1-2 млн ЕД) растворяют в 5-10 мл стерильной воды для инъекций или 0.9 % раствора NaCl и вводят медленно, в течение 3-5 мин. Для в/в капельного введения 2-5 млн ЕД разводят 100-200 мл 0.9 % раствора NaCl или 5-10 % раствора декстрозы и вводят со скоростью 60-80 кап/мин. При капельном введении детям в качестве растворителя пользуются 5-10 % раствором декстрозы (30-100 мл в зависимости от дозы и возраста).

Растворы используют сразу после приготовления, не допуская добавления к ним других ЛС.

Эндолюмбально. Разводят препарат в стерильной воде для инъекций или в 0.9 % растворе NaCl из расчета 1 тыс. ЕД/мл. Перед инъекцией (в зависимости от уровня внутричерепного давления) извлекают 5-10 мл СМЖ и добавляют ее к раствору антибиотика в равном соотношении.

Вводят медленно (1 мл/мин), обычно 1 раз в сутки в течение 2-3 дней, затем переходят к в/в или в/м инъекциям.

При нагноительных процессах в легких вводят раствор препарата интратрахеально (после тщательной анестезии зева, гортани и трахеи). Применяют обычно 100 тыс. ЕД в 10 мл 0.9 % раствора NaCl.

При заболеваниях глаз (острый конъюнктивит, язва роговицы, гонорейный и др.) иногда назначают глазные капли, содержащие 20-100 тыс. ЕД в 1 мл 0.9 % раствора NaCl или дистиллированной воды. Вводят по 1-2 кап 6-8 раз в день.

Для ушных капель или капель в нос применяют растворы, содержащие 10-100 тыс. ЕД/мл.

Бензилпенициллина калиевую соль применяют только в/м и п/к, в тех же дозах, что и бензилпенициллина натриевую соль.

Бензилпенициллина прокаиновою соль вводят только в/м. Средняя терапевтическая доза для взрослых: разовая — 300 тыс. ЕД, суточная — 600 тыс. ЕД. Высшая суточная доза для взрослых — 1.2 млн ЕД. Детям в возрасте до 1 года назначают по 50-100 тыс. ЕД/кг/сут, старше 1 года — по 50 тыс. ЕД/кг/сут. Кратность введения 1-2 раза в сутки.

Длительность лечения бензилпеницилином в зависимости от формы и тяжести течения заболевания — от 7-10 дней до 2 мес и более.

Побочные эффекты. Аллергические реакции (гипертермия, крапивница, кожная сыпь, сыпь на слизистых оболочках, артралгия, эозинофилия, ангионевротический отек, интерстициальный нефрит, бронхоспазм); редко — анафилактический шок.

Для натриевой соли — снижение насосной функции миокарда; для калиевой соли — аритмии, остановка сердца, гиперкалиемия.

При эндолюмбальном введении — нейротоксические реакции: тошнота, рвота, повышение рефлекторной возбудимости, менингеальные симптомы, судороги, кома.

Взаимодействие. Бактерицидные антибиотики (в т. ч. цефалоспорины, ванкомицин, рифампицин, аминогликозиды) оказывают си-

нергидное действие; бактериостатические (в т. ч. макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины) — антагонистическое.

Повышает эффективность не прямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает протромбиновый индекс); снижает эффективность пероральных контрацептивов, ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК, этинилэстрадиола — риск развития кровотечений «прорыва».

Диуретики, аллопуринол, блокаторы канальцевой секреции, фенилбутазон, НПВП, снижая канальцевую секрецию, повышают концентрацию бензилпенициллина.

Аллопуринол повышает риск развития аллергических реакций (кожной сыпи).

Особые указания. Растворы препарата для в/м введения готовят ex tempore. Если через 2-3 дня (максимум 5 дней) после начала применения препарата эффекта не отмечается, следует перейти к применению других антибиотиков или комбинированной терапии. В связи с возможностью развития грибковых поражений целесообразно при длительном лечении бензилпенициллином назначать витамины группы В и витамин С, а при необходимости — нистатин и леворин. Необходимо учитывать, что применение недостаточных доз препарата или слишком раннее прекращение лечения часто приводит к появлению резистентных штаммов возбудителей.

Бепаск

Фарм. группа: противотуберкулезное средство.

Состав: кальция бензамидосалицилат.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 0.5 г.

Химическое название. Пара-бензоиламиносалицилат кальция.

Фармакологическое действие. Противотуберкулезное средство. Обладает бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза. Относится к основным противотуберкулезным ЛС. В организме создается постоянная концентрация ПАСК в крови за счет медленного отщепления ПАСК, которая и обуславливает лечебный эффект.

Показания. Туберкулез.

Противопоказания. Гиперчувствительность, нетуберкулезные поражения почек и печени (печеночная и/или почечная недостаточность), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, микседема, ХСН, амилоидоз.

Режим дозирования. Внутрь. Взрослым — по 3 г 3-4 раза в день, для истощенных больных суточная доза — 6 г. Детям — по 0.2 г/кг/сут (в 3 приема); общая суточная доза — не более 10 г.

Побочные эффекты. Диспептические явления, аллергические реакции (кожные высыпания, зуд), головокружение, кардиалгия. Увеличение и болезненность печени.

Бийохинол

Фарм. группа: противосифилитическое средство.

Состав: хинина йодовисмутат (висмут 23.5-25 %, йод 56.5-58 %, хинин 17.8-18.4 %).

Формы выпуска. *Парентерально:* суспензия для внутримышечного введения 8 %.

Фармакологическое действие. Противосифилитическое средство; оказывает противовоспалительное и рассасывающее действие.

Показания. Сифилис; несифилитические поражения ЦНС: арахноэцефалит, менингомиелит, остаточные явления перенесенного инсульта.

Противопоказания. Гиперчувствительность, тяжелые заболевания почек и печени, геморрагический диатез. Поражения слизистой оболочки полости рта, амфодонтоз.

Режим дозирования. В/м, взрослым — 2-3 мл 1 раз в 2-3 дня. На курс — 40-50 мл. При лечении несифилитических поражений ЦНС: 1 мл в день или 2 мл через день, на курс — 30-40 мл. Высшая разовая доза — 3 мл (1 раз в 3 дня). Детям — в/м, через каждые 2 дня от 0.5 мл (6 мес) до 2 мл (10 лет). На курс — 8-25 мл.

Побочные эффекты. Нефропатия, гингивит, стоматит, аллергические реакции. Висмутовая кайма на деснах.

Особые указания. При появлении в моче белка, цилиндров или висмутовых клеток необходимо сделать перерыв в лечении.

☒ **Бисоверол**

Фарм. группа: противосифилитическое средство.

Состав: висмута моновисмутатартрат 7 г.

Формы выпуска. *Парентерально:* суспензия для внутримышечного введения 7 %.

Фармакологическое действие. Противосифилитическое средство; оказывает также противовоспалительное и рассасывающее действие.

Показания. Сифилис.

Противопоказания. Гиперчувствительность, тяжелые заболевания почек и печени, геморрагический диатез. Поражения слизистой оболочки полости рта, амфодонтоз.

Режим дозирования. В/м, взрослым — 1.5 мл 2 раза в неделю. На курс лечения — 16-20 мл. Детям — через каждые 3-4 дня от 0.1 мл (6 мес) до 0.8 мл (10 лет). На курс лечения — 4-10 мл.

Побочные эффекты. Нефропатия, гингивит, стоматит, аллергические реакции. Висмутовая кайма на деснах.

Особые указания. При появлении в моче белка, цилиндров или висмутовых клеток следует сделать перерыв в лечении.

☒ **БИФОНАЗОЛ**

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Бифасам; Бифоназол; Бифосин; Бифоспор; Микоспор.

Формы выпуска. *Наружно:* крем для наружного применения 1 %, мазь для наружного применения 1 %, порошок для наружного применения 1 %, раствор для наружного применения 1 %.

Химическое название. 1-((1,1'-бифенил-(4-илфенилметил)-1H-имидазол.

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство широкого спектра действия. Действует фунгицидно на дерматофиты (трихофитон, микроспорум, эпидермофитон); фунгистатически — на дрожжеподобные, плесневые грибы (*Aspergillus ferrus*, *Scopulariopsis brevicautus*); *Malassezia fufur*. Активен в отношении *Corynebacterium minutissimum* (МПК колеблется в диапазоне от 0.5 до 2 мкг/мл), грамположительных кокков, за исключением энтерококков (МПК 4-16 мкг/мл). Мишенью действия препарата является эргостерол — важнейший компонент мембраны грибов. В отличие от других имидазолов подавляет синтез эргостерола на 2 этапах его образования, что приводит к структурному и функциональному повреждению цитоплазматич-

ческой мембраны грибов. Минимальная эффективная концентрация — 5 нг/мл при продолжительности воздействия не менее 6 ч; при концентрации 3 нг/мл сдерживается рост быстро пролиферирующего мицелия *Trichophyton mentagrophytes*. На дрожжеподобные грибы рода *Candida* оказывает фунгистатическое, а в концентрациях 20 нг/мл — фунгицидное действие.

Фармакокинетика. Хорошо проникает в пораженные слои кожи. Абсорбция — 0.6-0.8 %, концентрация в плазме не определяется (ниже предела обнаружения — 1 нг/мл). При нанесении крема на воспаленную кожу абсорбция — 2-4 %, концентрация в плазме — 2 нг/мл. Через 6 ч после применения концентрация в коже достигает минимальной эффективной концентрации или во много раз ее превосходит для основных грибов, вызывающих дерматомикозы: 1 мг/кв. см в верхнем слое эпидермиса (*Stratum corneum*), 5 мг/кв. см в *Stratum papillare*. $T_{1/2}$ из кожи составляет 19-32 ч (зависит от ее плотности). Продолжительность нахождения в коже для крема — 48-72 ч, для раствора — 36-48 ч.

Показания. Микроспория, трихофития гладкой кожи и волосистой части головы, фавус, руброфития, микозы стоп и кистей, паховая эпидермофития, разноцветный лишай, эритразма.

Поверхностный кандидоз кожи, кандидоз ногтевых валиков, ногтей, гениталий, межпальцевая опрелость, гипергидроз стоп.

Онихомикозы.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. на цетилстеаролу и ланолину).

С осторожностью. Грудной возраст, беременность (I триместр).

Режим дозирования. При поражении гладкой кожи кистей, стоп, крупных складок грибами мазь наносят тонким слоем 1 раз в день вечером перед сном с последующим втиранием в очаги. Длительность лечения зависит от возбудителя, размера и локализации поражения.

Раствор наносят 1 раз в сутки вечером, перед сном, тонким слоем на пораженный участок кожи и втирают. Для участка размером с ладонь обычно бывает достаточно полоски крема длиной 1 или 0.5 см либо нескольких капель раствора (примерно 3 кап). Продолжительность лечения при микозах стоп и межпальцевых промежутков стопы — 3 нед; микозах тела, кистей и в складках кожи — 2-3 нед; разноцветном лишае, эритразме — 2 нед; поверхностных кандидозах кожи — 2-4 нед. Раствор удобен для лечения микозов волосистой части головы и наносится на предварительно выбритый очаг поражения. Курс лечения — 4 нед.

После применения раствора бифоназола и стихания воспалительных явлений продолжают лечение кремом, затем применяют присыпку.

Курс лечения зависит от характера заболевания и составляет 2-5 нед, при гипергидрозе стоп используют присыпку — 2-3 нед. После ликвидации клинических проявлений микоза лечение продолжают 10-15 дней, применяя крем, раствор или присыпку 1 раз в день для профилактики рецидива.

Мазь или крем применяется для удаления ногтя при онихомикозах с одновременным противогрибковым действием. Количество препарата, покрывающее весь пораженный ноготь, наносят тонким слоем 1 раз в сутки из дозирующего устройства. Ногти пальцев рук или ног после нанесения на них мази или крема следует закрыть пластырем и повязкой на 24 ч. Повязку необходимо менять каждый день; при этом после снятия повязки палец руки или ноги следует опустить

в теплую воду на 10 мин. После этого размягченная инфицированная ткань ногтя удаляется с помощью скребка. Затем обработанный ноготь высушивается, на него снова наносится крем и покрывается готовым к использованию пластырем. Лечение продолжают до тех пор, пока ложе ногтя не станет гладким и не будет удалена вся его размягченная часть (примерно 7-14 дней, в зависимости от величины пораженного участка и толщины ногтя). Мазь или крем оказывает действие только на большую часть ногтя. Если возникает раздражение, то кожу вокруг ногтя следует смазать цинковой пастой. Для лечения маленьких ногтей пластырь следует разрезать пополам. После того как ноготь будет удален, следует проводить терапию пастой. Хотя клинически воспалительные явления на фоне лечения разрешаются быстро (зуд кожи в очагах поражения исчезает к 5-му дню, воспалительные явления — к 12-13-му дню, шелушение — к 13-14-му дню лечения), необходимо продолжать лечение не менее 3-4 нед, чтобы гарантировать санацию очагов инфекции.

Побочные эффекты. Гиперемия и раздражение кожи, чувство жжения; местные реакции по краям или на ложе ногтя (раздражение, гиперемия, мацерация и шелушение кожи, контактный дерматит); аллергические реакции.

Особые указания. При отсутствии или недостаточной эффективности следует дополнительно обследовать больного (состояние иммунитета, крови, эндокринной системы, микроциркуляции области поражения) и корректировать лечение в соответствии с результатами обследования. Применение у грудных детей возможно только под контролем врача. В первые 3 мес беременности применяют только по строгим показаниям. Результат лечения онихомикозов зависит от тщательного удаления поврежденной части ногтя. Повторное использование прилегаемых пластырей после контакта с кремом невозможно, его следует заменить другим водонепроницаемым пластырем, предварительно соответствующим образом разрезанным.

☞ БЛЕОМИЦИН

Фарм. группа: противоопухолевое средство — антибиотик.

Синонимы: Бленамакс; Блеомицетина гидрохлорид; Блеоцин; Пиньянмицин.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 4, 8, 15 мг, 15 МЕ, порошок для приготовления раствора для инъекций 5 мг.

Характеристика. Смесь гликопептидных антибиотиков, выделенных из штамма *Streptomyces verticillus* (в виде гидрохлорида или сульфата).

Фармакологическое действие. Противоопухолевый антибиотик, представляет собой А2-фракцию, изолированную из культуры *Streptomyces verticillus*, содержащую собственно противоопухолевый антибиотик.

Цитостатический эффект обусловлен способностью вызывать фрагментацию молекул ДНК в G1 фазе и в начале S фазы клеточного цикла; подавляет синтез ДНК (образуя одностежечевые разрывы), РНК (менее выражено) и белка, подавляет рост клеток.

Оказывает избирательное действие в отношении опухолей эпидермального происхождения. Наиболее эффективен на ранних стадиях заболевания, менее эффективен (или неэффективен) в отношении метастазов.

Улучшение состояния при лимфогранулематозе и опухолях яичка наступает через 2 нед, плоскоклеточных карциномах — через 3 нед. При интраплевральном введении проявляет склерозирующие свойства, инстиляция через торакальный зонд (без предварительного интраплеврального или системного введения, лучевой терапии) вызывают позитивную динамику клеточного состава плеврального выпота, улучшают состояние больных; длительная инстиляция (в течение 30 дней) на 64 % снижает частоту рецидивов плеврального выпота.

Мало влияет на костномозговое кроветворение, не оказывает существенного иммунодепрессивного влияния.

Фармакокинетика. После парентерального введения накапливается в опухолевых клетках кожи и легких, в меньшей степени — почках, брюшине, лимфатических узлах, мало — в гемопоэтической ткани. При интраплевральном или внутрибрюшинном введении системная абсорбция составляет 45 %. Связь с белками плазмы — 1 %.

Механизм метаболизма неизвестен; вероятно, он происходит в ходе расщепления ферментами в тканях. Интенсивность метаболизма в тканях изменчива, что может определять токсическое действие и противоопухолевой эффект блеомицина. Активность ферментов высока в печени, почках, в костном мозге и лимфатических узлах, но низка в коже и легких. Динамика концентрации в крови описывается биэкспоненциальной кривой; $T_{1/2}$ альфа — 25 мин, $T_{1/2}$ бета — 4 ч.

$T_{1/2}$: при КК более 35 мл/мин — 115 мин, менее 35 мл/мин — возрастает экспоненциально по мере снижения КК. Общий клиренс — 50 мл/мин/кв. м, почечный клиренс — 25 мл/мин/кв. м. Выводится почками, 60-70 % в неизменном виде (у больных с нормальной функцией почек); при умеренно выраженной ХПН — 20 %. При диализе, вероятно, не выводится.

Показания. Плоскоклеточный рак кожи, опухоли головы и шеи (включая рак слизистой оболочки полости рта, носоглотки, придаточных пазух, языка, миндалин, гортани, пищевода), рак легкого, рак щитовидной железы; лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина); злокачественные лимфомы (неходжкинские); ретикулосаркома; глиома; саркома Капоши при СПИДе.

Герминогенные опухоли яичка и яичника: эмбрионально-клеточная, хорио- и тератобластома I-II ст. (в комбинации с винбластином); рак полового члена I-II ст. (в комбинации с винбластином) и женских наружных половых органов, шейки матки; метастатический плеврит, асцит на фоне злокачественных опухолей (лечение и профилактика в качестве склерозирующего ЛС).

Противопоказания. Гиперчувствительность, ХПН, дыхательная недостаточность (фиброз легких, хроническая интерстициальная пневмония), декомпенсированная ХСН, тяжелое угнетение функции костного мозга (лейкопения — менее 2 тыс./мкл, тромбоцитопения — менее 100 тыс./мкл), острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т. ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай), беременность, период лактации, детский возраст.

С осторожностью. Угнетение костномозгового кроветворения (в т. ч. на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), пожилой возраст.

Режим дозирования. В/в, медленно, в течение 5-10 мин — по 15-30 мг (в 15-20 мл 0.9 % раствора NaCl или 5 % раствора декстрозы).

В/м и п/к — по 15-30 мг (в 5 мл растворителя), концентрация вблизи пораженного участка при п/к введении — не более 1 мг/мл, в/а — 5-15 мг. Максимальная разовая доза для в/в, в/м и п/к введе-

ния — 30 мг; для в/а введения — 15 мг. Из-за риска развития анафилактической начальной дозы для больных лимфомой может быть снижена.

Вводят препарат 2 раза в неделю; при необходимости — ежедневно или 1 раз в неделю. Курсовая доза — 300-400 мг. Поддерживающая терапия — 15 мг 1 раз в неделю, 10 инъекций или повторные курсы — со сниженной разовой и курсовой дозами и с интервалом между ними 1.5-2 мес. У пожилых пациентов доза препарата определяется следующим образом: 80 лет и старше — общая доза — 100 мг, еженедельная доза — 15 мг, 70-79 лет — соответственно 150-200 мг и 30 мг, 60-69 лет — соответственно 200-300 мг и 30-60 мг, меньше 60 лет — соответственно 400 мг и 30-60 мг и не чаще 2 раз в неделю; детям — в соответствии с массой тела. У больных с нарушенной функцией почек доза изменяется следующим образом: при уровне креатинина 130-180 мкмоль/л доза снижается на 50 %, при уровне креатинина более 180 мкмоль/л введение препарата откладывается до нормализации показателей уровня креатинина. При повышении температуры тела дозу снижают до 5 мг и сокращают продолжительность интервала между введениями.

Для внутривенного, интраплеврального введения 50-60 мг разводят в 40 мл 0.9 % раствора NaCl, вводят после выведения максимально возможного количества жидкости.

Побочные эффекты. Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: дискератоз (истончение или утолщение кожи) в области локтевых и коленных суставов, ладоней, пальцев, ягодиц, лопаток (не является основанием для прекращения лечения); гиперкератоз; шелушение, гиперемия, гиперпигментация и зуд кожи; стрии, стоматит (в т. ч. афтозный, ангулит), деформация и ломкость ногтей, гиперестезия кожи и дистальных (ногтевых) фаланг, гиперемия кончиков пальцев, склеродермия, дерматит, конъюнктивит, вульвит и другие проявления со стороны кожи и слизистых оболочек (чаще через 2-5 нед после начала терапии); алопеция.

Со стороны дыхательной системы: кашель, одышка, интерстициальная пневмония, фиброз легких, плеврит с болевым синдромом.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, обморочные состояния.

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, снижение массы тела (при длительном применении); нарушение функции печени.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек.

Аллергические реакции: крапивница, анафилактические реакции, снижение АД, идиосинкразическая реакция (спутанность сознания, гипертермия, озноб, стридорозное дыхание).

Прочие: гипертермия (через 2 ч после введения, с максимумом через 4-8 ч, не зависит от вводимой дозы и не является основанием для снижения дозы); кровотечения; сосудистые нарушения (в т. ч. церебральный артериит, инсульт, инфаркт миокарда, тромботическая микроангиопатия, синдром Рейно); развитие суперинфекции.

Местные реакции: боли в области опухолевых поражений, флебит и тромбоз (при превышении скорости в/в введения); интраплевральное введение — локальные боли.

Взаимодействие. Филграстим и другие цитокины, кислород (особенно при хирургических вмешательствах) и ЛС, обладающие токсическим влиянием на легкие, повышают риск поражения дыхательной системы; винбластин, цисплатин и другие цитостатики — риск воз-

никновения сосудистых нарушений; миелотоксичные ЛС и лучевая терапия повышают частоту развития побочных явлений.

Особые указания. Лечение необходимо осуществлять под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии.

Для раннего выявления побочных эффектов в период лечения необходимо: измерение температуры каждые 3 ч после введения препарата, осмотр кожи и видимых слизистых оболочек не реже 2 раз в неделю, аускультация легких, рентгенография легких 1 раз в 2 нед, анализ крови и мочи не реже 1 раза в неделю.

Новорожденным, недоношенным и детям раннего возраста назначение возможно только по «жизненным» показаниям, под постоянным наблюдением.

Большой осторожности требует применение блеомицина после лучевой терапии (особенно в области грудной клетки, головы и шеи).

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

При язвенном стоматите и аллергической сыпи лечение прекращают; при подозрении на пневмонию лечение немедленно прекращают и назначают преднизолон по 0.5 мг/кг ежедневно (под прикрытием антибиотиков).

При хирургических вмешательствах с осторожностью используют кислород; в операционных рекомендуеться содержание кислорода в воздухе не более 25 %.

При внесосудистом попадании препарата следует обколоть участок с экстравазатом 0.9 % раствором NaCl.

Избегать введения раствора при изменении цвета и наличии крупных частиц. Для введения используют свежеприготовленные растворы.

☞ **ВАНКОМИЦИН**

Фарм. группа: антибиотик-гликопептид.

Синонимы: Ванколед; Ванкомицин-Тева; Ванкоцин; Ванмиксан; Веро-ванкомицин; Эдицин.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 0.5, 1 г, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0.5, 1 г, порошок для приготовления раствора для инъекций.

Характеристика. Трициклический гликопептидный природный антибиотик.

Фармакологическое действие. Антибактериальное средство, продуцируется *Amycolatopsis orientalis*, действует бактерицидно на большинство микроорганизмов (на энтерококки — бактериостатически). Блокирует синтез клеточной стенки бактерий в участке, отличном от того, на который действуют пенициллины и цефалоспорины (не конкурирует с ними за участки связывания), прочно связываясь с D-аланил-D-аланиновой частью предшественника клеточной стенки, что приводит к лизису клетки. Способен также изменять проницаемость цитоплазматических мембран бактерий и избирательно тормозить синтез РНК.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (включая пенициллиназообразующие и метициллинорезистентные штаммы), *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы, резистентные к пенициллину), *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces spp.*

Оптимум действия — при pH 8, при снижении pH до 6 эффект резко уменьшается. Активно действует только на микроорганизмы, находящиеся в стадии размножения.

Устойчивы почти все грамотрицательные бактерии, *Mycobacterium spp.*, грибы, вирусы, простейшие. Не имеет перекрестной резистентности с другими антибиотиками.

Фармакокинетика. Плохо абсорбируется при приеме внутрь. При интраперитонеальном введении возможно системное всасывание до 60 % (при введении в дозе 30 мг/кг концентрация в плазме — около 10 мг/кг). Около 60 % дозы абсорбируется через 6 ч. Связь с белками плазмы — 55 %.

После в/в введения объем распределения — 0.39-0.92 л/кг. C_{max} после в/в инфузии 500 мг — 49 мкг/мл через 30 мин и 20 мкг/кг через 1-2 ч; после в/в инфузии 1 г — 63 мкг/мл через 60 мин и 23-30 мкг/мл через 1-2 ч.

Терапевтические концентрации определяются в асцитической, синовиальной, плевральной и перикардальной жидкостях, в жидкости перитонеального диализата, в моче, ткани ушка предсердия. Не проникает через ГЭБ (при менингите обнаруживается в ликворе в терапевтических концентрациях).

Проникает через плаценту. Выделяется с грудным молоком. Практически не метаболизируется.

$T_{1/2}$ при нормальной функции почек: взрослые — около 6 ч (4-11 ч), новорожденные — 6-10 ч, грудные дети — 4 ч, дети более старшего возраста — 2-3 ч; $T_{1/2}$ при ХПН (олигурия или анурия) у взрослых — 6-10 дней. При многократном введении возможна кумуляция, 75-90 % препарата выводится почками путем пассивной фильтрации в первые 24 ч; у пациентов с удаленной или отсутствующей почкой выводится медленно и механизм выведения неизвестен. В небольших и умеренных количествах может выводиться с желчью. В незначительных количествах выводится при гемодиализе или перитонеальном диализе.

Показания. Сепсис, эндокардит, пневмония, абсцесс легких, инфекции костей и суставов (в т. ч. остеомиелит), менингит, псевдомембранозный колит (не связанный с применением антибиотиков), вызванный *Clostridium difficile*, энтероколит, инфекции кожи.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (I триместр), период лактации, неврит слухового нерва.

С осторожностью. Нарушение слуха (в т. ч. в анамнезе), почечная недостаточность, беременность (II-III триместр).

Режим дозирования. Только в/в (в/м инъекции болезненны) со скоростью не более 10 мг/мин; продолжительность инфузии должна быть не менее 60 мин. Взрослым — по 0.5 г или 7.5 мг/кг каждые 6 ч либо по 1 г или 15 мг/кг каждые 12 ч.

Новорожденным детям — по 15 мг/кг, а затем 10 мг/кг каждые 12 ч; у детей в возрасте 1 мес применяют ту же дозу каждые 8 ч. Для детей старше 1 мес — по 10 мг/кг каждые 6 ч или по 20 мг/кг каждые 12 ч.

У больных с нарушенной выделительной функцией почек начальная доза — 15 мг/кг, далее режим дозирования корректируют с учетом значений КК (при уремии интервал между введениями — до 10 дней): при КК более 80 мл/мин — обычная доза, КК 50-80 мл/мин — 1 г каждые 1-3 дня, 1050 мл/мин — 1 г каждые 3-7 дней, менее 10 мл/мин — 1 г каждые 7-14 дней. Клиренс креатинина можно вычислить по формуле Для мужчин: масса тела (кг) · (140 — возраст (лет)) /

72 · концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл), для женщин — полученный результат умножается на 0.85.

Порошок растворяют в воде для инъекций: 500 мг — в 10 мл, 1 г — в 20 мл (концентрация раствора составляет 50 мг/мл). Полученный раствор разбавляют 0.9 % раствором NaCl или 5 % раствором декстрозы: для 500 мг — 100 мл и для 1 г — 200 мл.

При псевдомембранозном колите — внутрь, в виде раствора в 30 мл воды: взрослым — по 0.5-2 г 3-4 раза, детям — 0.04 г/кг 3-4 раза. Продолжительность лечения — 7-10 дней.

Побочные эффекты. Постинфузионные реакции (вследствие быстрого введения): анафилактикоидные реакции (снижение АД, бронхоспазм, диспноэ, кожная сыпь, зуд), синдром «красного человека», связанный с высвобождением гистамина (озноб, лихорадка, учащенное сердцебиение, гиперемия верхней половины туловища и лица, спазм мышц грудной клетки и спины).

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (вплоть до развития почечной недостаточности) чаще при комбинации с аминогликозидами или при назначении более 3 нед в высоких концентрациях, проявляющаяся повышением концентрации креатинина и азота мочевины. Редко — интерстициальный нефрит.

Со стороны органов пищеварения: тошнота, псевдомембранозный колит.

Со стороны органов чувств: ототоксичность — снижение слуха, вертиго, звон в ушах.

Со стороны органов кроветворения: обратимая нейтропения, проходящая тромбоцитопения, редко — агранулоцитоз.

Местные реакции (при нарушении правил инфузии): флебит, боль в месте введения, некроз тканей в месте введения.

Аллергические реакции: лихорадка, тошнота, озноб, эозинофилия, сыпь (включая эксфолиативный дерматит), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), васкулит.

Передозировка. Симптомы: усиление выраженности побочных явлений.

Лечение: симптоматическое, в сочетании с гемоперфузией и гемофильтрацией.

Взаимодействие. При одновременном назначении с местными анестетиками у детей могут появиться эритематозные высыпания и гиперемия кожных покровов лица, у взрослых — нарушение внутрисердечной проводимости.

Не рекомендуется одновременное назначение с нефро- и ототоксичными ЛС (аминогликозиды, амфотерицин В, АСК или другие салицилаты, бацитрацин, буметанид, капреомицин, кармустин, паромомицин, циклоспорин, «петлевые» диуретики, полимиксин В, цисплатин, этакриновая кислота).

Колестирамин снижает эффективность.

Антигистаминные ЛС, меклозин, фенотиазины, тиоксантены могут маскировать симптомы ототоксического действия ванкомицина (шум в ушах, вертиго).

Общие анестетики и векурония бромид — риск снижения АД или развития нервно-мышечной блокады. Инфузия ванкомицина возможна минимум за 60 мин до их введения.

Особые указания. Применение во II-III триместре беременности возможно только по «жизненным» показаниям.

При назначении недоношенным и нормальным новорожденным желателен контроль за концентрацией в сыворотке крови.

При одновременном приеме с общими анестетиками увеличивается частота побочных эффектов, поэтому ванкомицин лучше вводить перед общей анестезией.

В период лечения необходимо проведение аудиограммы, определение функции почек (анализ мочи, показатели креатинина и азота мочевины).

Желательно определять концентрации ванкомицина в сыворотке крови (при почечной недостаточности, у пациентов старше 60 лет). Максимальные концентрации не должны превышать 40 мкг/мл, а минимальные — 10 мкг/мл. Концентрации свыше 80 мкг/мл считаются токсичными.

❏ ВИОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синонимы — Флоримицин.

Формы выпуска. *Парентерально*: порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0.5; 1 г.

Фармакологическое действие. Антибактериальное бактериостатическое средство — продукт жизнедеятельности лучистых грибов *Streptomyces floridae*; по химиотерапевтическим свойствам близок к канамицину. Действует на *Mycobacterium tuberculosis*, грамположительные и грамотрицательные бактерии.

Показания. Туберкулез (при неэффективности противотуберкулезных ЛС I ряда вследствие развития резистентности; при непереносимости других противотуберкулезных ЛС).

Противопоказания. Гиперчувствительность, неврит VIII пары черепно-мозговых нервов, ХПН.

Режим дозирования. В/м (медленно, глубоко в верхний наружный квадрант ягодицы), по 0.5 г 2 раза в день — утром и вечером или по 1 г 1 раз в день в течение 6 дней, на 7-й день — перерыв; при длительном лечении делают перерыв на 2 дня в неделю (подряд или через 2-3 дня по одному дню). Высшая разовая доза для взрослых — 1 г, суточная — 2 г; больным с массой тела ниже 50 кг и лицам старше 60 лет — 0.5-0.75 г. Детям при деструктивном туберкулезе — 0.015-0.02 г/кг (не более 0.5 г — для детей и 0.75 г — для подростков). Растворы для инъекций готовят непосредственно перед применением: 0.5-1 г (0.5-1 млн ЕД) разводят 3-5 мл стерильной воды для инъекций, 0.9 % раствором NaCl или 0.25-0.5 % раствором прокаина.

Побочные эффекты. Головная боль, аллергический дерматит, протеинурия, нефротоксичность, ототоксичность.

Взаимодействие. Кальция пантотенат ослабляет нейротоксические и аллергические реакции.

Совместим с противотуберкулезными ЛС I-II ряда (ПАСК, циклосерин); несовместимость — стрептомицин, неомицин, мономицин, канамицин.

Особые указания. Лечение необходимо проводить под контролем аудиометрии; при первых признаках понижения слуха препарат отменяют.

❏ ГЕЛИОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик.

Синонимы — Гелиомицин.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения 4 %.

Фармакологическое действие. Антибиотик для наружного применения, продуцируемый лучистым грибом *Actinomyces flavochromogenes*, *Var. heliomycini*. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов.

Показания. Пиодермия, инфицированные экземы, пузырчатка новорожденных, трофические язвы на фоне хронической венозной недостаточности, пролежни, трещины (особенно в области сосков у кормящих матерей), ринит.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. *Накожно:* наносят на пораженные участки 1-2 раза в сутки в течение 5-7 дней. Повязку накладывают через 10-15 мин после нанесения мази.

Местно: при ринитах в носовые ходы вводят ватные тампоны с мазью на 20-30 мин.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Особые указания. Мазь, оставшуюся от предыдущего смазывания, можно не удалять.

ГЕНТАМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синоним — Гентамицин.

Формы выпуска. *Местно:* капли глазные 0.3 %, 3 мг/мл.

Характеристика. Комплекс антибиотиков, продуцируемых *Microtonospora purpurea n. sp.* — гентамицин С1, гентамицин С2 и гентамицин С1А (в виде сульфата).

Описание. Субстанция — белый порошок или пористая масса с кремовым оттенком. Легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле.

Фармакологическое действие. Бактерицидный антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Связывается с 30S субъединицей рибосом и нарушает синтез белка, препятствуя образованию комплекса транспортной и информационной РНК, при этом происходит ошибочное считывание РНК и образование нефункциональных белков; полирибосомы расщепляются и теряют способность синтезировать белок (бактериостаз). В отличие от других антибиотиков аминогликозиды обладают бактерицидным действием — в больших концентрациях снижают барьерные функции цитоплазматических мембран и вызывают гибель микроорганизмов.

Эффективен в отношении *Staphylococcus spp.* (коагулазоположительных и коагулазоотрицательных), *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.* (в т. ч. индолположительных и индолотрицательных штаммов), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*, *Enterobacter aerogenes*, *Moraxella lacunata*, *Neisseria spp.* (в т. ч. *Neisseria gonorrhoeae*).

Фармакокинетика. При местном применении всасывается в незначительных количествах.

Показания. Бактериальные инфекции глаза, вызванные чувствительной микрофлорой, — блефарит, блефароконъюнктивит, дакриоцистит, конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, мейболит (ячмень).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Местно. При инфекционных поражениях глаз средней тяжести назначают по 1 капле каждые 4 ч; при тяжелых поражениях — по 1 капле каждый час.

Глазную мазь применяют 2-3 раза в день. Капли обычно применяют днем, мазь — перед сном.

Побочные эффекты. Местные реакции: чувство жжения, глущая боль в глазу, аллергические реакции (зуд, гиперемия и отечность конъюнктивы), нечеткость зрения (при применении мази).

Вследствие незначительной абсорбции при местном применении практически не обладает системными эффектами.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с другими ЛС.

Особые указания. Хотя некоторые производители рекомендуют применять по 2 капли раствора через определенные интервалы времени, необходимо иметь в виду, что конъюнктивальный мешок обычно вмещает в себя лишь 1 каплю.

Может применяться у беременных и кормящих женщин.

Если в течение нескольких дней клинический эффект отсутствует, следует обратиться к врачу.

На фоне лечения могут развиваться нечувствительные микроорганизмы. В подобных случаях необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии.

☞ ГЕНТАМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синонимы: Гентамицин; Гентамицин-АКОС; Гентамицин-Ферейн; Гентамицина сульфат; Гентацикол.

Формы выпуска. *Наружно:* аэрозоль для наружного применения 0.1 %, мазь для наружного применения 0.1 %;

Местно: губка 62.5; 125 мг;

Парентерально: порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 80 мг, раствор для внутривенного введения 4 %.

Характеристика. Комплекс антибиотиков, продуцируемых *Microtopospora purpurea n. sp.* — гентамицин С1, гентамицин С2 и гентамицин С1А (в виде сульфата).

Описание. Субстанция — белый порошок или пористая масса с кремовым оттенком. Легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле.

Фармакологическое действие. Бактерицидный антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Связывается с 30S субъединицей рибосом и нарушает синтез белка, препятствуя образованию комплекса транспортной и информационной РНК, при этом происходят ошибочное считывание РНК и образование нефункциональных белков; полирибосомы расщепляются и теряют способность синтезировать белок (бактериостаз). В отличие от других антибиотиков аминогликозиды обладают бактерицидным действием — в больших концентрациях снижают барьерные функции цитоплазматических мембран и вызывают гибель микроорганизмов.

Высокоэффективен в отношении бактериальных инфекций кожи, вызываемых *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*.

Фармакокинетика. При наружном применении практически не всасывается. С больших участков поверхности кожи, поврежденной (рана, ожог) или покрытой грануляционной тканью, всасывание про-

исходит быстро. При использовании крема всасывается быстрее, чем при использовании мази.

Показания. Бактериальные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительной микрофлорой, — пиодермия (в т. ч. гангренозная), поверхностный фолликулит, фурункулёз, сикоз, паронихия, инфицированные дерматиты (в т. ч. контактный, себорейный и экзематозный), укусы насекомых, язвы (в т. ч. варикозные), ожоги (в т. ч. растениями), царапины, раны (в т. ч. хирургические, вялозаживающие), абсцессы кожи и кисты, «вульгарные» угри; вторичное бактериальное инфицирование при грибковых и вирусных инфекциях кожи.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим аминогликозидам в анамнезе).

С осторожностью. При необходимости применения на обширных поверхностях кожи — неврит слухового нерва, миастения, паркинсонизм, ботулизм, почечная недостаточность (в т. ч. тяжёлая ХПН с азотемией и уремией), период новорожденности, недоношенность детей, пожилой возраст, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Наружно. Тонкий слой мази или крема наносят на поражённый участок 3–4 раза в сутки. Мазь применяют для лечения инфекций сухой кожи (в т. ч. на фоне экземы или псориаза), а крем — для лечения мокнущих поражений при первичных инфекциях кожи или вторичных инфекциях сальных желез (в т. ч. пустулёзные угри, инфицированный себорейный дерматит). При необходимости накладывают повязку.

Губку для местного применения имплантируют в гнойные раны после их хирургической санации.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: местные — кожная сыпь, зуд, гиперемия кожи, чувство жжения; редко генерализованные — лихорадка, ангионевротический отёк, эозинофилия.

При всасывании с обширных поверхностей возможно развитие системных эффектов.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, повышение активности «печёночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, гиперсаливация, стоматит.

Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, ретикулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: нейротоксическое действие (подергивание мышц, парестезии, ощущение онемения, эпилептические припадки), редко — нервно-мышечная блокада (затруднение дыхания, сонливость, слабость), головная боль, сонливость.

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность — увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, жажда, олигурия или полиурия, появление осадка в моче, повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме, протеинурия.

Со стороны органов чувств: ототоксичность — шум или ощущение закладывания в ушах, снижение слуха, вестибулярные и лабиринтные нарушения (атаксия, головокружение, тошнота, рвота), необратимая глухота.

Со стороны ССС: снижение или повышение АД.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, лихорадка, ангионевротический отёк, эозинофилия.

Лабораторные показатели: гипокальциемия, гипокалиемия, гипомagnesемия, гипонатриемия.

Прочие: гипертермия, развитие суперинфекции, похудание.

Передозировка. Симптомы: снижение нервно-мышечной проводимости (остановка дыхания).

Лечение: взрослым в/в вводят антихолинэстеразные ЛС (прозерин), а также препараты Ca^{2+} (CaCl_2 10 % 5-10 мл, кальция глюконат 10 % 5-10 мл). Перед введением прозерина предварительно в/в вводят атропин в дозе 0.5-0.7 мг, ожидают учащения пульса и через 1.5-2 мин вводят в/в 1.5 мг (3 мл 0.05 % раствора) прозерина. Если эффект этой дозы оказался недостаточным, вводят повторно такую же дозу прозерина (при появлении брадикардии делают дополнительную инъекцию атропина). Детям вводят препараты Ca^{2+} . В тяжелых случаях угнетения дыхания необходима ИВЛ. Может выводиться в ходе гемодиализа (более эффективен) и перитонеального диализа.

Взаимодействие. Нефро- и ототоксичные ЛС увеличивают риск возникновения нарушений слуха и функции почек.

Фармацевтически несовместим с другими ЛС (в т. ч. с другими аминогликозидами, амфотерицином, гепарином).

Увеличивает миорелаксирующее действие курареподобных ЛС. Снижает эффект антимиастенических ЛС.

Метоксифлуран, полимиксины для парентерального введения и другие ЛС, блокирующие нервно-мышечную передачу (галогенизированные углеводороды в качестве ЛС для ингаляционной анестезии, наркотические анальгетики, переливание больших количеств крови с цитратными консервантами), увеличивают риск возникновения нефрооксического действия и остановки дыхания (в результате усиления нервно-мышечной блокады).

«Петлевые» диуретики усиливают ото- и нефротоксичность (снижение канальцевой секреции гентамицина).

Парентеральное введение индометацина увеличивает риск развития токсических действий аминогликозидов (увеличение $T_{1/2}$ и снижение клиренса).

Особые указания. Пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей рекомендуется принимать повышенное количество жидкости.

Лечение проводят под контролем антибиотикограммы препарата, поскольку при длительном применении возможно развитие резистентности. В подобных случаях необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии.

При нанесении на большие поверхности кожи необходимо учитывать возможность резорбтивного действия, особенно у пациентов с ХПН.

Если в течение 1 нед отсутствует терапевтический эффект, следует проконсультироваться с врачом.

☞ ГЕНТАМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синонимы: Гентамицин; Гентамицин-Дарница; Гентамицин-К; Гентамицин-М. Дж.; Гентамицина сульфат.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для инъекций 80 мг, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 4 %, 40 мг/мл, 10, 20, 40, 80, 120 мг, раствор для инъекций 4 %.

Характеристика. Комплекс антибиотиков, продуцируемых *Microspora purpurea* n. sp.— гентамицин С1, гентамицин С2 и гентамицин С1А (в виде сульфата).

Описание. Субстанция — белый порошок или пористая масса с кремовым оттенком. Легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле.

Фармакологическое действие. Бактерицидный антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Связывается с 30S субъединицей рибосом и нарушает синтез белка, препятствуя образованию комплекса транспортной и информационной РНК, при этом происходит ошибочное считывание РНК и образование нефункциональных белков. Обладает бактерицидным действием — в больших концентрациях снижает барьерные функции цитоплазматических мембран и вызывает гибель микроорганизмов.

Высокочувствительны к гентамицину (МПК менее 4 мг/л) грамотрицательные микроорганизмы — *Proteus spp.* (в т. ч. индолположительные и индолотрицательные штаммы), *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*;

грамположительные микроорганизмы — *Staphylococcus spp.* (в т. ч. пенициллинорезистентные);

чувствительны при МПК 4–8 мг/л — *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* (в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa*), *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Providencia spp.*

Резистентны (МПК более 8 мг/л) — *Neisseria meningitidis*, *Treponema pallidum*, *Streptococcus spp.* (включая *Streptococcus pneumoniae* и штаммы группы D), *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Providencia rettgeri*.

В комбинации с пенициллинами (в т. ч. с бензилпенициллином, ампициллином, карбенициллином, оксациллином), действующими на синтез клеточной стенки микроорганизмов, проявляет активность в отношении *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus avium*, практически всех штаммов *Streptococcus faecalis* и их разновидностей (в т. ч. *Streptococcus faecalis ligulifaciens*, *Streptococcus faecalis zymogenes*), *Streptococcus faecium*, *Streptococcus durans*.

Резистентность микроорганизмов к гентамицину развивается медленно, однако штаммы, устойчивые к неомицину и канамицину, могут проявлять устойчивость также и к гентамицину (неполная перекрестная устойчивость). Не действует на грибы, вирусы, простейшие.

После в/м или в/в введения терапевтические концентрации в крови создаются примерно через 0.5–1.5 ч и сохраняются в течение 8–12 ч.

Фармакокинетика. Абсорбция при приеме внутрь — низкая (практически не всасывается, поэтому применяется только парентерально). После в/м введения всасывается быстро и полностью. $T_{C_{max}}$ после в/м введения — 0.5–1.5 ч, после 30 мин в/в инфузии — 30 мин, после 60 мин в/в инфузии — 15 мин; величина C_{max} после в/м или в/в введения 1.5 мг/кг составляет 6 мкг/мл.

Связь с белками плазмы — низкая (до 10 %). Объем распределения у взрослых — 0.26 л/кг, у детей — 0.2–0.4 л/кг, у новорожденных в возрасте до 1 нед и массой тела менее 1.5 кг — до 0.68 л/кг, в возрасте до 1 нед и массой тела более 1.5 кг — до 0.58 л/кг. Обнаруживается в терапевтических концентрациях в печени, почках, легких, в плевральной, перикардиальной, синовиальной, перитонеальной, асцитической и лимфатической жидкостях, моче, в отделяемом ран, гное, грануляциях. Низкие концентрации отмечаются в жировой ткани, мышцах, костях, желчи, грудном молоке, водянистой влаге глаза, бронхиальном секрете, мокроте и СМЖ.

В терапевтических концентрациях у взрослых практически не проникает через ГЭБ, при менингите концентрация его в СМЖ уве-

личивается. У новорожденных достигаются более высокие концентрации в СМЖ, чем у взрослых. Проникает через плаценту.

Не подвергается метаболизму. $T_{1/2}$ у взрослых — 2-4 ч, у детей в возрасте от 1 нед до 6 мес — 3-3.5 ч, у новорожденных и недоношенных детей с массой тела более 2 кг — 5.5 ч, с массой тела менее 1.5 кг — 11.5 ч, до 2 кг — 8 ч.

Выводится в основном почками в неизменном виде; в незначительных количествах — с желчью. У пациентов с нормальной функцией почек за первые сутки выводится 70-95 %, при этом в моче создаются концентрации более 100 мкг/мл. У пациентов со сниженной клубочковой фильтрацией выведение значительно снижается.

Выводится при гемодиализе — через каждые 4-6 ч концентрация уменьшается на 50 %. Перитонеальный диализ менее эффективен — за 48-72 ч выводится 25 % дозы.

При повторных введениях кумулирует, главным образом в лимфатическом пространстве внутреннего уха и в проксимальных отделах почечных канальцев.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой: инфекции верхних и нижних дыхательных путей (в т. ч. бронхит, пневмония, эмпиема плевры), осложненные урогенитальные инфекции (в т. ч. пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, гонорея, эндометрит), инфекции костей и суставов (в т. ч. остеомиелит), инфекции кожи и мягких тканей, абдоминальные инфекции (перитонит, пельвиоперитонит), инфекции ЦНС (менингит и др.), сепсис, раневая инфекция, ожоговая инфекция, отит.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим аминогликозидам в анамнезе), неврит слухового нерва, тяжелая ХПН с азотемией и уремией, беременность.

С осторожностью. Миастения, паркинсонизм, ботулизм (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), дегидратация, почечная недостаточность, период новорожденности, недоношенность детей, пожилой возраст, период лактации.

Режим дозирования. Парентерально. Суточная доза для в/в и в/м введения при заболеваниях средней тяжести одинакова для взрослых с нормальной функцией почек — 3 мг/кг/сут. Кратность введения — 2-3 раза в сутки. В/в капельно, в течение 1.5-2 ч в 0.9 % растворе NaCl или 5 % растворе декстрозы, вводимый объем — 50-300 мл; у детей объем вводимой жидкости должен быть меньшим (концентрация не должна превышать 1 мг/мл = 0.1 %).

При тяжелом течении заболеваний суточная доза — 5 мг/кг, кратность — 3-4 раза в сутки; после улучшения состояния дозу снижают до 3 мг/кг.

Пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей и нормальной функцией почек назначают 1 раз в сутки в дозе 120-160 мг в течение 7-10 дней; при гонорее — 240-280 мг однократно.

Детям старше 2 лет назначают 3-5 мг/кг/сут; кратность введения — 3 раза; недоношенным и новорожденным (возраст менее 1 нед) назначают в суточной дозе 6 мг/кг; кратность — 2 раза; детям до 2 лет — 6 мг/кг при частоте введения 3 раза в сутки.

Большим с нарушением выделительной функции почек и пожилым пациентам, а также при тяжелой ожоговой болезни для адекватного выбора режима дозирования требуется определение концентрации гентамицина в плазме.

Интервал между введением средних доз гентамицина (в часах) определяется по формуле: интервал (ч) = концентрация креатинина (мг/100 мл) × 8.

При тяжелом течении инфекций рекомендовано назначение меньших разовых доз с большей кратностью; снижение величины разовой дозы должно быть кратно отношению рассчитанного по приведенной выше формуле интервала к величине нормального интервала между введениями (8 ч). Доза должна быть подобрана таким образом, чтобы C_{\max} не превышала 12 мг/мл (снижение риска развития нефро-, ото- и нейротоксичности).

При отеках, асците, ожирении дозу рассчитывают по «идеальной» или «сухой» массе тела. При нарушении функции почек и проведении гемодиализа рекомендуемые дозы после сеанса взрослым — 1-1.7 мг/кг (в зависимости от тяжести инфекции), детям — 2-2.5 мг/кг.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия.

Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: подергивание мышц, парестезии, ощущение онемения, эпилептические припадки, головная боль, сонливость, у детей — психоз.

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность — нарушение функции почек (олигурия, протеинурия, микрогематурия), в редких случаях — почечный тубулярный некроз.

Со стороны органов чувств: ототоксичность — шум в ушах, снижение слуха, вестибулярные и лабиринтные нарушения, необратимая глухота.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, лихорадка, ангионевротический отек, эозинофилия.

Лабораторные показатели: у детей — гипокальциемия, гипокалиемия, гипомagneмия.

Прочие: лихорадка, развитие суперинфекции.

Передозировка. Симптомы: снижение нервно-мышечной проводимости (остановка дыхания).

Лечение: взрослым в/в вводят антихолинэстеразные ЛС (прозерин), а также препараты Ca^{2+} ($CaCl_2$ 10 % 5-10 мл, кальция глюконат 10 % 5-10 мл). Перед введением прозерина предварительно в/в вводят атропин в дозе 0.5-0.7 мг, ожидают учащения пульса и через 1.5-2 мин вводят в/в 1.5 мг (3 мл 0.05 % раствора) прозерина. Если эффект этой дозы оказался недостаточным, вводят повторно такую же дозу прозерина (при появлении брадикардии делают дополнительную инъекцию атропина). Детям вводят препараты Ca^{2+} . В тяжелых случаях угнетения дыхания необходима ИВЛ. Может выводиться с помощью гемодиализа (более эффективен) и перитонеального диализа.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим (нельзя смешивать в одном шприце) с другими ЛС (в т. ч. с другими аминогликозидами, амфотерицином В, гепарином, ампициллином, бензилпенициллином, клоксациллином, карбенициллином, капреомицином).

Увеличивает миорелаксирующее действие курареподобных ЛС.

Снижает эффект антимастенических ЛС.

Метоксифлуран, полимиксины для парентерального введения и другие ЛС, блокирующие нервно-мышечную передачу (галогенизированные углеводороды в качестве ЛС для ингаляционной анестезии, наркотические анальгетики, переливание больших количеств крови с

цитратными консервантами), увеличивают риск возникновения нефроксического действия и остановки дыхания (в результате усиления нервно-мышечной блокады).

«Петлевые» диуретики усиливают ото- и нефротоксичность (снижение канальцевой секреции гентамицина).

Токсичность усиливается при совместном назначении с цисплатином и другими ото- и нефротоксичными ЛС.

Антибиотики пенициллинового ряда (ампициллин, карбенициллин) усиливают противомикробное действие за счет расширения спектра активности.

Парентеральное введение индометацина увеличивает риск развития токсических действий аминогликозидов (увеличение $T_{1/2}$ и снижение клиренса).

Особые указания. При наличии «жизненных» показаний может быть использован у беременных и кормящих женщин.

Аминогликозиды проникают в грудное молоко в небольших количествах. Однако они слабо всасываются из ЖКТ, и связанных с ними осложнений у грудных детей зарегистрировано не было.

Содержащийся в ампулах натрия бисульфит может обуславливать развитие у больных аллергических осложнений, особенно у больных с аллергологическим анамнезом.

Пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей рекомендуется принимать повышенное количество жидкости.

Во время лечения аминогликозидами следует определять концентрацию препарата в сыворотке крови (для предупреждения назначения низких неэффективных доз или, наоборот, передозировки препарата), а также проводить контроль КК, особенно у лиц пожилого возраста.

Вероятность развития нефротоксичности выше у больных с нарушенной функцией почек, а также при назначении высоких доз или в течение длительного времени, поэтому регулярно (1 или 2 раза в неделю, а у больных, получающих высокие дозы или находящихся на лечении более 10 дней, — ежедневно) следует контролировать функцию почек.

Во избежание развития нарушений слуха рекомендуется регулярно (1 или 2 раза в неделю) проводить исследование вестибулярной функции для определения потери слуха на высоких частотах (при неудовлетворительных аудиометрических тестах дозу препарата снижают или прекращают лечение).

На фоне лечения может развиваться резистентность микроорганизмов. В подобных случаях необходимо отменить препарат и назначить лечение на основе данных антибиотикограммы.

ГЕНТАМИЦИН + БЕТАМЕТАЗОН&

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид + глюкокортикостероид.

Синонимы: Белогент; Дипрогент; Целестодерм-В с гарамицином.

Формы выпуска. *Наружно.* крем для наружного применения, мазь для наружного применения.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав. Гентамицин — антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, действует бактерицидно. Эффективен в отноше-

нии микроорганизмов: *Streptococcus* (бета-гемолитических и альфа-гемолитических), *Staphylococcus aureus* (коагулазоположительных, коагулазоотрицательных, а также некоторых штаммов, продуцирующих пенициллиназу), *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*. Неактивен в отношении анаэробов, грибов и вирусов.

Бетаметазон — ГКС, оказывает местное противовоспалительное, сосудосуживающее, противоаллергическое действие. Тормозит высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления, уменьшает метаболизм арахидоновой кислоты, индуцирует образование липокортинов, обладающих противоотечной активностью.

Показания. Дерматиты, простой и аллергический (особенно осложненные вторичным инфицированием): экзема, атопический дерматит (распространенный нейродермит), простой хронический лишай (ограниченный нейродермит), аногенитальный зуд, старческий зуд, себорейный дерматит, опрелость, солнечный дерматит, эксфолиативный дерматит, псориаз, эритродермия, красный плоский лишай, дисгидроз.

Противопоказания. Гиперчувствительность, туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, ветряная оспа, простой герпес, вакцинация, кожные поствакцинальные реакции, период лактации.

С осторожностью. Беременность (I триместр).

Режим дозирования. На пораженные участки кожи наносят крем или мазь 2 раза в сутки, в легких случаях возможно однократное применение. Мазь применяют при поражениях кожи на фоне экземы или псориаза, а крем — при заболеваниях влажной или жирной кожи.

Побочные эффекты. Жжение, зуд, раздражение, сухость кожи, фолликулит, гипертрихоз, стероидные угри, гипопигментация. При применении окклюзионных повязок — мацерация кожи, инфицирование, атрофия кожи, стрии, потница. При продолжительном лечении или нанесении на большую поверхность — развитие системных побочных эффектов ГКС: повышение массы тела, остеопороз, повышение АД, отеки, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, обострение скрытых очагов инфекции, гипергликемия, возбуждение, бессонница, нарушения менструального цикла.

У детей — угнетение системы гипофиз—гипоталамус—надпочечники, синдром Кушинга, задержка роста, отставание в прибавке массы тела, повышение внутричерепного давления (бетаметазон). Возможно преходящее раздражение кожи: зуд, эритематозные высыпания (гентамицин).

Особые указания. Необходимо избегать попадания в глаза.

При появлении признаков сенсибилизации или раздражения лечение следует прекратить. В случае развития суперинфекции препарат отменяют и назначают адекватную антибактериальную терапию.

Следует иметь в виду, что системная абсорбция увеличивается при нанесении на значительные участки кожи, использовании больших доз и в течение длительного времени, а также при нанесении под окклюзионные повязки.

☞ ГЕНТАМИЦИН + БЕТАМЕТАЗОН&

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид + глюкокортикостероид.

Синонимы: Бетагенот; Гаразон.

Формы выпуска. *Местно:* капли глазные и ушные.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав. Гентамицин — антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, действует бактерицидно. Эффективен в отношении микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (коагулазоположительных, коагулазоотрицательных, а также некоторых штаммов, продуцирующих пенициллиназу), *Pseudomonas aeruginosa*, индолположительных и индолотрицательных видов *Proteus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*, *Enterobacter aerogenes*, *Moraxella lacunata* (палочка Моракса—Аксенфельда) и видов *Neisseria*, включая *Neisseria gonorrhoeae*.

Бетаметазон — ГКС, оказывает местное противовоспалительное, сосудосуживающее, противоаллергическое действие. Тормозит высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления, уменьшает метаболизм арахидоновой кислоты, индуцирует образование липокортинов, обладающих противоотечной активностью.

Показания. Стафилококковый блефароконъюнктивит, кератоконъюнктивиты, вторично инфицированный конъюнктивит; блефарит, кератит, эписклерит, дакриоцистит, мейболит (ячмень), травмы переднего отдела глаза, полученные в результате попадания инородных тел, воздействия радиационного излучения, термических и химических ожогов, а также в послеоперационный период.

Острый и хронический наружный отит, экзема наружного слухового прохода.

Противопоказания. Гиперчувствительность, вакцинация, глаукома, герпетический кератит, ветряная оспа и другие вирусные заболевания конъюнктивы, туберкулезные и грибковые инфекции глаза или уха, трахома, отсутствие или перфорация барабанной перепонки, беременность, период лактации.

С осторожностью. Открытоугольная глаукома, миопия высокой степени, сахарный диабет (в семейном анамнезе).

Режим дозирования. Глазную мазь закладывают тонким слоем в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 3-4 раза в сутки. В острой стадии частота применения препарата может быть увеличена до 1 раза каждые 2 ч. Глазные капли — по 1-2 капли в конъюнктивальный мешок 3-4 раза в сутки. В острой стадии — до 2 капель каждые 1-2 ч. Длительность лечения зависит от тяжести и продолжительности заболевания. Рекомендуют в течение дня применять глазные капли, а на ночь — глазную мазь.

Ушные капли — закапывают в очищенный от серы и выделений ушной канал по 3-4 капли 2-4 раза в сутки. Возможно введение в ушной канал ватного тампона, смоченного препаратом, и закапывание в него каждые 4 ч. Тампон может находиться в ушном канале не более 1 дня.

Побочные эффекты. Местные реакции: чувство жжения; при использовании глазной мази — гиперемия, отечность.

Системные реакции: повышение внутриглазного давления, повреждение зрительного нерва, снижение остроты зрения, сужение поля зрения, задняя субкапсулярная катаракта, замедленное заживление ран, острый передний увеит, перфорация глазного яблока, мириаза, парез аккомодации, птоз (бетаметазон); аллергические реакции (гентамицин).

Передозировка. Симптомы: при длительном применении ГКС в высоких дозах — подавление функции гипоталамо-гипофизарно-над-

почечниковой системы, гиперкортицизм, аминогликозидов — ототоксическое действие.

Лечение: постепенная отмена препарата, при необходимости следует проводить симптоматическую терапию, в т. ч. коррекцию водно-электролитного баланса.

Особые указания. Предназначен только для местного применения.

Нельзя вводить субконъюнктивально или в переднюю камеру глаза.

Не рекомендуется лечение корнеальных язв, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*.

При назначении глазных/ушных капель на срок 10 дней и более показан контроль внутриглазного давления (тонометрия глаз, исследование с применением щелевой лампы).

В период лечения не рекомендуется ношение мягких контактных линз.

Для предотвращения распространения инфекции необходимо избегать применения одного флакона для лечения отита и глазных инфекций.

▣ ГЕНТАМИЦИН + ДЕКСАМЕТАЗОН&

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид + глюкокортикостероид.

Синоним — Декса-Гентамицин.

Формы выпуска. Местно: капли глазные, мазь глазная.

Фармакологическое действие. Комбинированное средство, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами; оказывает противоаллергическое, противовоспалительное и антибактериальное действие. Дексаметазон — ГКС, оказывает выраженное противовоспалительное действие: индекс его относительной противовоспалительной активности составляет 30. Гентамицина сульфат — антибиотик группы аминогликозидов, характеризуется широким спектром действия: активен в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*). Умеренно активен в отношении штаммов *Staphylococcus spp.*

Показания. Инфекции передней камеры глаз: конъюнктивит, кератит, блефарит, мейболит (ячмень); аллергические заболевания глаз с бактериальными суперинфекциями.

Противопоказания. Гиперчувствительность, герпетический кератит, травмы и язвенные повреждения роговицы, открытоугольная и закрытоугольная глаукома, туберкулезная и грибковые инфекции глаз.

Режим дозирования. Закладывают в конъюнктивальный мешок 1 см мази 4–6 раз в сутки или закапывают по 1 кап в конъюнктивальный мешок 4–6 раз в сутки. Курс лечения не более 2 нед.

Побочные эффекты. Жжение, повышение внутриглазного давления, катаракта, аллергические реакции.

Особые указания. Во время лечения нельзя носить контактные линзы.

В течение 30 мин после инстилляций в глаз рекомендуется воздерживаться от занятий, требующих повышенного внимания.

▣ ГЕНТАМИЦИН + ЛИДОКАИН + ЭТОНИЙ&

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид + местный анестетик.

Синоним — Лигентен.

Формы выпуска. *Местно:* гель для местного применения.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат. Гентамицин — аминогликозидный антибиотик широкого спектра, активный в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*). Не действует на анаэробные бактерии. Действие гентамицина усиливается входящим в состав препарата этонием. Лидокаин оказывает местноанестезирующее действие, длительность которого достигает 2-3 ч.

Показаня. В урологии — местное обезболивание, профилактика инфекций при эндоурологических процедурах (катетеризации мочевого пузыря, цистоуретроскопия, бужирование мочеиспускательного канала, уретротомия, обработка свищевых ходов). Цисталгия, уретрит, цистит, баланопостит, простатит, уретральный синдром. В гинекологии — кольпит, вульвовагинит, эндоцервицит, эрозия шейки матки и т. п., в качестве профилактического и анальгезирующего ЛС при инструментальном обследовании.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Местно. 10-20 мл геля вводят в уретру при помощи одноразового шприца со специальной стерильной насадкой или с уретральным катетером. Через 10-15 мин наступает анестезия, позволяющая вводить в уретру инструменты (без дополнительного смазывания). При использовании постоянного катетера гель вводят перед катетеризацией и перед удалением катетера. При осуществлении трансуретральных операций гель может применяться дополнительно к обычной премедикации. В этом случае его вводят в уретру за 10 мин до начала операции, на фоне медикаментозного сна. Для обезболивания перед инструментальными гинекологическими исследованиями (гистероскопия, гистеросальпингография и др.) в шейку матки на 10-15 мин вводят турунду, смоченную 10 мл геля. При лечении гинекологических заболеваний предварительно удаляют слизь и выделения из влагалища и шейки матки и вводят тампон, смоченный гелем (5-10 мл 1 раз в день на ночь или, при необходимости, 2-3 раза в сутки в течение 5-7 дней и более). Для детей доза рассчитывается по 0.1-0.2 мл/кг, но не более 10 мл.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

☒ ГИДРОКСИМЕТИЛХИНОКСИЛИНДИОКСИД&

Фарм. группа: противомикробное средство — хиноксалин.

Синонимы: Диоксидин; Хиндиокс.

Формы выпуска. *Парентерально:* раствор для инъекций 1 %, 5, 10 мг/мл.

Химическое название. 2,3-бис-(оксиметил)хиноксалина 1,4-ди-*N*-оксид.

Фармакологическое действие. Антибактериальный бактерицидный препарат широкого спектра действия. Активен в отношении *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, палочки Фридлендера, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteria*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, патогенных анаэробов (*Clostridium perfringens*). Действует на штаммы бактерий, устойчивых к другим противомикробным ЛС, включая антибиотики. Не оказывает

местнораздражающего действия. Возможно развитие лекарственной устойчивости бактерий.

При в/в введении характеризуется малой терапевтической широтой, в связи с чем необходимо строгое соблюдение рекомендуемых доз. Обработка ожоговых и гнойно-некротических ран способствует более быстрому очищению раневой поверхности, стимулирует репаративную регенерацию и краевую эпителизацию и благоприятно влияет на течение раневого процесса.

В экспериментальных исследованиях продемонстрировано наличие тератогенного, эмбриотоксического и мутагенного действия.

Фармакокинетика. После в/в введения терапевтическая концентрация в крови сохраняется 4-6 ч. TC_{max} в крови — 1-2 ч после однократного введения. Хорошо и быстро проникает во все органы и ткани, выводится почками. При повторных введениях не кумулирует.

Показания. В/в — септические состояния (в т. ч. у больных ожоговой болезнью), гнойный менингит, гнойно-воспалительные процессы с симптомами генерализации.

Внутриполостно — гнойные процессы в грудной и брюшной полости: гнойный плеврит, эмпиема плевры, перитонит, цистит, эмпиема желчного пузыря, профилактика инфекционных осложнений после катетеризации мочевого пузыря.

Наружно — местно-раневая и ожоговая инфекция (поверхностные и глубокие гнойные раны различной локализации, длительно незаживающие раны и трофические язвы, флегмоны мягких тканей, инфицированные ожоги, гнойные раны при остеомиелитах), раны с наличием глубоких гнойных полостей (абсцесс легких, абсцессы мягких тканей, флегмоны тазовой клетчатки, послеоперационные раны мочевыводящих и желчевыводящих путей, гнойный мастит), гнойничковые заболевания кожи.

Противопоказания. Гиперчувствительность, надпочечниковая недостаточность (в т. ч. в анамнезе), беременность, период лактации, детский возраст (до 18 лет).

С осторожностью. Почечная недостаточность.

Режим дозирования. В/в капельно. При тяжелых септических состояниях вводят 0.5 % раствор для инъекций, предварительно разведя в 5 % растворе декстрозы или в 0.9 % растворе NaCl до концентрации 0.1-0.2 %. Высшая разовая доза — 300 мг, суточная — 600 мг.

Внутриполостно. В полости раствор вводят через дренажную трубку, катетер или шприц, 10-50 мл 1 % раствора.

Наружно, на раневую поверхность, предварительно очищенную от гнойно-некротических масс, накладывают салфетки, смоченные 1 % раствором ежедневно или через день, в зависимости от состояния ожоговой раны и течения раневого процесса. Глубокие раны тампонируют или проводят орошение 0.5 % раствором. Максимальная суточная доза — 2.5 г. Длительность лечения — до 3 нед.

Побочные эффекты. Аллергические реакции. После в/в и внутриполостного введения — головная боль, озноб, гипертермия, тошнота, рвота, диарея, подергивание мышц.

Местные реакции: околораневой дерматит.

Особые указания. При ХПН дозу уменьшают. Назначают только при неэффективности других противомикробных ЛС.

■ ГИДРОКСИМЕТИЛХИНОКСИЛИНДИОКСИД &

Фарм. группа: противомикробное средство — хиноксалин.

Синонимы: Диоксидин; Диоксипласт.

Формы выпуска. *Наружно:* аэрозоль для наружного применения, мазь для наружного применения 5 %.

Химическое название. 2, 3-бис-(оксиметил)хиноксалина 1, 4-ди-N-оксид.

Фармакологическое действие. Антибактериальный бактерицидный препарат широкого спектра действия. Активен в отношении *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, палочки Фридлендера, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, патогенных анаэробов (*Clostridium perfringens*). Действует на штаммы бактерий, устойчивых к другим антибактериальным ЛС, включая антибиотики. Не оказывает местнораздражающего действия. Возможно развитие лекарственной устойчивости бактерий. Обработка ожоговых и гнойно-некротических ран способствует более быстрому очищению раневой поверхности, стимулирует репаративную регенерацию и краевую эпителизацию и благоприятно влияет на течение раневого процесса.

В экспериментальных исследованиях продемонстрировано наличие тератогенного, эмбриотоксического и мутагенного действия.

Фармакокинетика. При местном применении частично всасывается с раневой или ожоговой поверхности, выводится почками. Хорошо и быстро проникает во все органы и ткани, выводится почками. Не кумулирует.

Показания. Наружно, раневая и ожоговая инфекция — поверхностные и глубокие гнойные раны различной локализации (в т. ч. с наличием глубоких гнойных полостей — абсцессы мягких тканей, флегмоны тазовой клетчатки, послеоперационные раны мочевыводящих и желчевыводящих путей, гнойный мастит), длительно незаживающие раны и трофические язвы, флегмоны мягких тканей, инфицированные ожоги, гнойные раны при остеомиелитах, гнойничковые заболевания кожи.

Противопоказания. Гиперчувствительность, надпочечниковая недостаточность (в т. ч. в анамнезе), беременность, период лактации.

С осторожностью. Почечная недостаточность.

Режим дозирования. Наружно, местно. Мазь тонким слоем накладывают непосредственно на пораженный участок, предварительно очищенный от гнойно-некротических масс, или предварительно смазывают ею салфетки слоем толщиной 2-3 мм; в гнойные полости вводят предварительно пропитанные мазью тампоны.

В виде аэрозоля: 1.5-3 г пены (при нажатии до упора на насадку в течение 1-2 с из баллона выходит 15-30 мл) наносят равномерно (толщина слоя пены 1-1.5 см) на раневую поверхность, предварительно очищенную от гнойно-некротических масс.

Процедуру проводят ежедневно или через день, в зависимости от состояния раны и течения раневого процесса.

Максимальная суточная доза — 2.5 г. Длительность лечения — 3 нед.

Побочные эффекты. Аллергические реакции. После в/в и внутримышечного введения — головная боль, озноб, гипертермия, тошнота, рвота, диарея, подергивание мышц.

Местные реакции: окolorаневой дерматит.

Особые указания. При ХПН дозу уменьшают. Назначают только при неэффективности др. противомикробных ЛС.

ГИДРОКСИХЛОРОХИН

Фарм. группа: противомаларийное средство.

Синоним — Плаквенил.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки покрытые оболочкой 200 мг.

Химическое название. 2-[[4-[(7-хлор-4-хинолинил) амино] пентил] этиламино] этанол (в виде сульфата).

Описание. Белый кристаллический порошок, горький на вкус.

Фармакологическое действие. Противомаларийный препарат, активно подавляет бесполое эритроцитарные формы (гематошизотропный препарат). Уплотняет лизосомальные мембраны и препятствует выходу лизосомальных ферментов, нарушает редупликацию ДНК, синтез РНК и утилизацию Hb эритроцитарными формами плазмодия.

Оказывает также иммунодепрессивное и противовоспалительное действие, подавляет свободнорадикальные процессы, ослабляет активность протеолитических ферментов (протеазы и коллагеназы), лейкоцитов, хемотаксис лимфоцитов.

Фармакокинетика. Абсорбция — вариабельна. Период полуабсорбции — 3.6 ч (1.9-5.5 ч). Биодоступность — 74 %. Связь с белками плазмы — 45 %. $T_{C_{max}}$ — 3.2 ч (2-4.5 ч), C_{max} после приема внутрь 155 мг — 948 нг/мл, после приема внутрь 310 мг — 1895 нг/мл. Накапливается в тканях с высоким уровнем обмена (печени, почках, легких, селезенке — в этих органах концентрация превышает плазменную в 200-700 раз; ЦНС, эритроцитах, лейкоцитах) и в тканях, богатых меланином. В очень низких концентрациях обнаруживается в стенках ЖКТ. Проникает через плацентарный барьер, в незначительных количествах определяется в грудном молоке. Объем распределения: измеренный в крови — 5.522 л, в плазме — 44.257 л.

Метаболизируется частично в печени с образованием активных дезэтилированных метаболитов. $T_{1/2}$ из крови — 50 дней, из плазмы — 32 дня. Выводится почками (23-25 % в неизменном виде) и с желчью (менее 10 %). Выведение очень медленно и может длительно определяться в моче после прекращения лечения.

Показания. Ревматоидный артрит; красная волчанка (системная и дискоидная).

Ювенильный артрит. Гиперкальциемия на фоне саркоидоза.

Малярия: лечение острых приступов и подавляющая терапия малярии, вызванной *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* и *Plasmodium malariae* (исключая гидроксихлорохинрезистентные случаи) и чувствительными штаммами *Plasmodium falciparum*; радикальное лечение малярии, вызванной чувствительными штаммами *Plasmodium falciparum*.

Фотодерматит. Поздняя кожная порфирия, хронический кожный васкулит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (возможно применение по «жизненным» показаниям), период лактации, детский возраст (длительная терапия).

С осторожностью. Ретинопатия, изменение полей зрения, угнетение костномозгового кроветворения, психозы (в т. ч. в анамнезе), порфирия, псориаз, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гепатит, печеночная и/или почечная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь, во время приема пищи или запивая стаканом молока. 200 мг гидроксихлорохина сульфата эквивалентны 155 мг гидроксихлорохина основания.

Ревматоидный артрит: начальная доза у взрослых — 400-600 мг/сут, поддерживающая — 200-400 мг/сут.

Ювенильный артрит: доза не должна превышать 6.5 мг/кг или 400 мг/сут (выбирается наименьшая доза).

Дискоидная и системная красная волчанка: начальная доза для взрослых — 400-800 мг/сут, поддерживающая — 200-400 мг/сут.

Фотодерматоз: до 400 мг/сут. Лечение должно быть ограничено периодами максимальной солнечной экспозиции.

Малярия: подавляющая терапия у взрослых — 400 мг/сут каждый 7-й день; у детей (в т. ч. младенцев) еженедельная подавляющая доза — 6.5 мг/кг, но, независимо от массы тела, не должна превышать дозу для взрослых (400 мг). Если условия позволяют, подавляющую терапию назначают за 2 нед до воздействия, в ином случае можно назначить начальную двойную дозу: 800 мг — взрослым и 12.9 мг/кг (но не превышающую 800 мг) — детям, разделив на 2 приема с промежутком в 6 ч. Подавляющую терапию следует продолжать в течение 8 нед после покидания эндемичной зоны.

Лечение остро го приступа малярии: начальная доза для взрослых — 800 мг, затем по 400 мг через 6-8 ч, а затем по 400 мг 2 следующих дня (в общей сложности 2 г гидроксихлорохина сульфата). В качестве альтернативного метода может быть эффективной доза 800 мг однократно. Для детей общая доза — 32 мг/кг (но не превышающая 2 г) назначается в течение 3 дней: первая доза — 12.9 мг/кг (но не превышающая разовой дозы 800 мг), вторая доза — 6.5 мг/кг (но не превышающая 400 мг) через 6 ч после первой, третья доза — 6.5 мг/кг (но не превышающая 400 мг) через 18 ч после второй дозы, четвертая доза — 6.5 мг/кг (но не превышающая 400 мг) через 24 ч после третьей дозы.

Доза для взрослых может быть рассчитана и на 1 кг массы тела, так же, как и для детей.

Побочные эффекты. Со стороны опорно-двигательной и нервной систем: миопатия или нейромиопатия, приводящие к усиливающейся миастении и атрофии проксимальных групп мышц; сенсорные нарушения, снижение сухожильных рефлексов, аномальная нервная проводимость; головная боль, головокружение, нервозность, психоз, эмоциональная лабильность, судороги.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, тугоухость, фотофобия, нарушение остроты зрения, нарушение аккомодации, отек и помутнение роговицы, скотома; при длительном применении больших доз — ретинопатия (в т. ч. с нарушением пигментации и дефектами полей зрения), атрофия зрительного нерва, кератопатия, дисфункция цилиарной мышцы.

Со стороны ССС: КМП, АВ блокада, снижение сократимости миокарда, гипертрофия миокарда.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота (редко), снижение аппетита, абдоминальная боль спастического характера, диарея; гепатотоксичность (нарушение функции печени, печеночная недостаточность).

Со стороны органов кроветворения: нейтропения, апластическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия (у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Со стороны кожных покровов: кожная сыпь (в т. ч. буллезная и генерализованная пустулезная), зуд, нарушение пигментации кожи и слизистых оболочек, обесцвечивание волос, алопеция, фоточувстви-

тельность, многомоформная экссудативная эритема), обострение псориаза (в т. ч. с лихорадкой и гиперлейкоцитозом).

Передозировка. Симптомы: кардиотоксичность (нарушение проводимости по пучку Гиса; при хронической интоксикации — гипертрофия миокарда обоих желудочков, снижение АД), нейротоксичность (головокружение, головная боль, повышенная возбудимость, судороги, кома), нарушение зрения, остановка дыхания и сердца.

Передозировка особенно опасна у маленьких детей, даже применение 1-2 г препарата может привести к летальному исходу.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля (в дозе, в 5 раз превышающей дозу препарата), форсированный диурез и подщелачивание мочи (например, аммония хлоридом до рН мочи 5.5-6.5) повышают выведение с мочой 4-аминохинолина, симптоматическая терапия (включая назначение при судорогах — диазепама, протившоковая терапия). Необходим контроль концентрации натрия в сыворотке крови и постоянный врачебный контроль не менее 6 ч после купирования симптомов.

Взаимодействие. Увеличивает концентрацию дигоксина в плазме.

Увеличивает плазменные концентрации пенициллина и риск возникновения его побочных эффектов со стороны органов кровообразования, мочевыводящей системы и кожных реакций.

Щелочное питание и щелочи ускоряют выведение из организма.

Особые указания. Перед началом и во время терапии необходимо проводить не реже 1 раза в 6 мес офтальмологическое обследование.

Во время терапии необходим постоянный контроль клеточного состава крови, состояния скелетных мышц (в т. ч. сухожильных рефлексов).

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

▣ Гиналгин

Фарм. группа: противомикробное комбинированное средство.

Состав: метронидазол 250 мг, хлорхинальдол 100 мг.

Формы выпуска. *Вагинально:* таблетки вагинальные.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат для местного применения в гинекологии. Обладает противомикробным, противогрибковым и противопротозойным действием. Хлорхинальдол активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus*, *Streptococcus spp.* (группы В), *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Enterobacter* и т. д.); *Trichomonas spp.* Обладает противогрибковым действием. Метронидазол — синтетическое противопротозойное и противомикробное ЛС, активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Enterobacter*, облигатных анаэробов (в т. ч. анаэробных грамотрицательных бактерий: *Bacteroides spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.*), анаэробных грамположительных бактерий (*Clostridium spp.* и чувствительных штаммов *Eubacter spp.*), анаэробных грамположительных кокков (*Peptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.*). Метронидазол неактивен в отношении факультативных анаэробов и облигатных аэробов.

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания влагалища, вызванные чувствительными к препарату бактериями, грибами или простейшими, а также их комбинацией.

Противопоказания. Гиперчувствительность; беременность; период лактации.

Режим дозирования. Интравагинально. Таблетку необходимо ввести глубоко во влагалище, желательнее перед сном. Назначают по 1 таблетке в день в течение 10 дней. При необходимости курс лечения можно повторить.

Побочные эффекты. Зуд в области влагалища или вульвы, проходящий по окончании лечения.

Особые указания. Лечение не проводят в период менструации. Следует воздерживаться от половых контактов непосредственно после введения препарата. В случае вагинита, вызванного *Trichomonas vaginalis*, целесообразно одновременное лечение полового партнера метронидазолом для приема внутрь. В период лечения не следует употреблять этанол.

▣ ГРАМИЦИДИН С

Фарм. группа: антибиотик полипептидный.

Синонимы: Грамицидин; Грамицидин С.

Формы выпуска. *Наружно:* раствор для наружного применения 2 %;

Сублингвально: таблетки защечные 1.5 мг;

Местно: паста для местного применения 0.24 %.

Характеристика. Циклический пептид, состоит из 5 аминокислот.

Фармакологическое действие. Антибактериальное средство, продуцируется споровой палочкой *Bacillus brevis var. G-B*. Оказывает бактериостатическое и бактерицидное (в высоких концентрациях) действие на *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, менингококки, гонококки, возбудителей анаэробной инфекции.

Повышает проницаемость мембраны микробной клетки для неорганических катионов за счет формирования сети каналов в липидных структурах мембраны, что обуславливает осмотическую неустойчивость клетки.

Показания. Водный и жировой раствор: гнойные раны, пролежни, язвы, ожоги, остеомиелит, травма суставов, эмпиема, флегмона, карбункул, фурункул (промывание, орошение повязок и тампонов).

Спиртовой раствор: пиодермия.

В составе комбинированной терапии: инфицированная экзема век, блефарит, мейболит (ячмень), склерит, эписклерит, иридоциклит, ирит, наружный отит.

Таблетки буккальные — фарингит, афтозный стоматит, гингивит, тонзиллит.

Паста — местная контрацепция, ожоги, раны.

Противопоказания. Гиперчувствительность, парентеральное введение, дерматозы, период лактации.

С осторожностью. Беременность.

Режим дозирования. Местно. Для приготовления водного раствора 2 % раствор разводят в 100-200 раз стерильной дистиллированной или обычной питьевой водой. Для приготовления жирового раствора — 2 % раствор разводят касторовым маслом, рыбьим жиром, ланолином в 25-30 раз. Применяют для промывания, орошения повязок, тампонов.

Для приготовления спиртового раствора 2 % раствор разводят в 100 раз 70 % этанолом. При пиодермии смазывают кожу спиртовым раствором 2-3 раза в день.

Таблетки буккальные. 3 мг (2 таблетки) одну за другой медленно рассасывают в полости рта с интервалом 20-30 мин 4 раза в день; на курс — 15-30 мг.

Паста для местного применения. Наносят тонким слоем на пораженную поверхность и накрывают марлевой салфеткой. Повязки меняют через 2-4 дня.

В качестве контрацептивного ЛС во влагалище специальным шприцем вводят 5-6 г.

Побочные эффекты. Аллергические реакции, контактный дерматит, при парентеральном введении — гемолиз, флебит.

Взаимодействие. Усиливает эффекты других противомикробных ЛС.

Особые указания. Водный раствор грамицидина можно употреблять в течение 3 дней после приготовления. Введение растворов в вену не допускается — возможны гемолиз и развитие флебита.

▣ ГРИЗЕОФУЛЬВИН

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы — Гризеофульвин.

Формы выпуска. *Наружно:* порошок для наружного применения;

Внутрь: суспензия для приема внутрь, таблетки 125 мг.

Химическое название. (1'S-транс)-7-хлор-2', 4, 6-триметокси-6'-метил-спиро[бензофуран-2(3Н), 1'-[2]циклогексен] -3, 4'-дион.

Описание. Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок со специфическим (грибным) запахом. Нерастворим в воде, мало растворим в этаноле.

Фармакологическое действие. Противогрибковый антибиотик, эффективен в отношении грибов рода *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epydermophyton*, *Achorionium*; вызывает нарушение структуры митотического веретена и синтеза клеточной стенки у хитинсодержащих грибов, подавляет деление грибковых клеток в метафазе и синтез белка из-за нарушения связи с матричной РНК. Накапливается в клетках кожи, волос и ногтей, являющихся предшественниками кератина, делая кератин устойчивым к грибковой инвазии. По мере отделения инфицированного кератина происходит замена его здоровой тканью.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая: микрокристаллическая форма — 25-70 %, ультрамикрокристаллическая форма — почти 100 %. Прием жирной пищи усиливает всасывание. $T_{C_{max}}$ после приема внутрь — 4-5 ч, C_{max} — 0.5-5 мг/л. Связь с белками плазмы — 80 %. Избирательно накапливается в роговом слое кожи и ее придатках, а также в печени, жировой клетчатке, скелетной мускулатуре. Незначительное количество распределяется в жидкостях и тканях организма. Проникает через плаценту.

Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов (6-метилгризеофульвина и глюкуронидного производного). $T_{1/2}$ — 24 ч. Выводится почками (в т. ч. 1 % — в неизмененном виде) и через кишечник (36 % — в неизмененном виде).

Показания. Микозы кожи, волос и ногтей (фавус, трихофития, микроспория волосистой части головы, микроспория гладкой кожи, дерматомикоз бороды и усов, эпидермофития гладкой кожи, паховая эпидермофития, онихомикозы).

Противопоказания. Гиперчувствительность, порфирия, СКВ, волчаночноподобный синдром, системные заболевания крови, лейкопения, органические заболевания печени и почек, печеночная недоста-

точность, злокачественные новообразования, беременность, период лактации, детский возраст (до 2 лет — эффективность и безопасность применения не изучены).

Режим дозирования. Внутрь, во время или после еды, за один или несколько приемов. Взрослым — в суточной дозе 500 мг. При тяжелых микозах дозу увеличивают. Детям — в суточной дозе 10 мг/кг. Продолжительность лечения при тяжелых микозах — до 12 мес. Курс лечения при поражении кожи тела — 2-4 нед, волосистой части головы — 4-6 нед, стоп — 4-8 нед, пальцев рук — не менее 4 мес, пальцев ног — не менее 6 мес. Высшая суточная доза — 1 г.

Наружно — линимент наносят тонким слоем на очаги поражения 1-2 раза в сутки; максимальная суточная доза — 30 г.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, необычайная утомляемость или слабость, бессонница, периферическая невропатия, нарушения координации движений, дезориентация, парестезии конечностей, спутанность сознания.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, гастралгия, кандидозный стоматит, гепатит.

Со стороны органов кроветворения: гранулоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения.

Аллергические реакции: крапивница, кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек, фотосенсибилизация, волчаночноподобный синдром, мультиформная экссудативная эритема, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Взаимодействие. Усиливает действие этанола.

Снижает активность эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов, антикоагулянтов непрямого типа действия вследствие индукции микросомальных ферментов печени.

Барбитураты и примидон уменьшают противогрибковую активность.

Особые указания. Вследствие отрицательного влияния на репродуктивную функцию (как у мужчин, так и у женщин) необходимо использовать эффективные негормональные методы контрацепции.

Пациентам следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и скорости психомоторных реакций.

Гризеофульвин не применяют для лечения инфекций легкой степени тяжести, при которых достаточно назначения только противогрибковых ЛС для наружного применения.

☞ ГРИЗЕОФУЛЬВИН + САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА&

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Гризеофульвин; Гримексал; Гримелан.

Формы выпуска. *Наружно:* крем для наружного применения, линимент 2,5 %, мазь для наружного применения.

Описание. Мазь — белого или белого с желтоватым оттенком цвета с запахом фенхелевого масла.

Крем — белого цвета с характерным запахом ментола и камфоры.

Фармакологическое действие. Комбинированный противогрибковый препарат, действие которого определяется компонентами, входящими в его состав.

Гризеофульвин оказывает фунгистатическое действие на разные виды дерматофитов (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*). Нарушая структуру митотического веретена, подавляет деление грибовых

клеток в метафазе. В разной степени накапливается в клетках кожи, волос и ногтей, являющихся предшественниками кератина, делая кератин резистентным к грибковой инвазии. По мере отделения инфицированного кератина происходит замена его здоровой тканью.

Благодаря наличию в составе препарата салициловой кислоты проникает в глубокие слои пораженной кожи и ногтевой пластинки.

Обладает также антисептическим и кератолитическим действием, уменьшает зуд, оказывает болеутоляющий эффект. Не оказывает местнораздражающего действия.

Активные компоненты при местном применении не всасываются и в сосудистое русло не поступают, что определяет практическое отсутствие побочных эффектов, характерных для применения гризеофульвина внутрь.

Показания. Дерматофитии кожи, волос, ногтей.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст (до 14 лет).

Режим дозирования. Наружно, наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 1-2 раза в день. Суточная доза мази не должна превышать 20 г, крема — 30 г.

При дерматомикозах гладкой кожи мазь или крем наносят на пораженные участки кожи 1-2 раза в день в течение 2-3 нед, при микроспории волосистой части головы — в течение 2-4 нед.

При онихомикозе мазь наносят на очищенные пораженные участки ногтей в течение 2 нед ежедневно, а затем 1 раз в 2 дня до полной смены ногтя. При оперативном удалении пораженного ногтя на ногтевое ложе наносят 1 раз в 2 дня (до отрастания здорового ногтя).

Побочные эффекты. Аллергические реакции — кожная сыпь (в т. ч. крапивница и эритематозные высыпания).

Особые указания. Мазь не рекомендовано назначать с профилактической целью.

В период лечения следует избегать приема этанола.

Лечение должно продолжаться не менее 2 нед после исчезновения клинических симптомов.

При необходимости систематического применения крема требуется наблюдение врача.

📖 ДАКТИНОМИЦИН

Фарм. группа: противоопухолевое средство — антибиотик.

Синонимы: Дактиномицин; Космеген.

Формы выпуска: *Парентерально:* концентрат для приготовления раствора для инфузий 0.5 мг/мл, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0.5 мг.

Химическое название. Актиномицин D.

Фармакологическое действие. Противоопухолевое средство, антибиотик из группы актиномицинов. Дактиномицин — основной компонент в смеси актиномицинов, продуцируемых *Streptomyces parvullus*. Токсичность актиномицинов в сравнении с их антибактериальной активностью препятствует их использованию в качестве антибиотиков для лечения инфекционных заболеваний. В то же время они оказывают противоопухолевое действие, что позволяет использовать их в качестве паллиативной терапии некоторых типов рака.

Фармакокинетика. Не проникает через ГЭБ. Активно связывается с белками крови. Метаболизм минимальный. $T_{1/2}$ — 36 ч. Выводится через кишечник — 50 % в неизмененном виде, почками — 10 % в не-

измененном виде, около 30 % от дозы выводится с мочой и фекалиями в течение 1 нед.

Показания. Опухоль Вильмса (в сочетании с радиотерапией), рабдомиосаркома (в комбинации с винкристином и циклофосфамидом), метастатическая хорионэпителиома (в комбинации с метотрексатом под контролем содержания ХГ), неметастатическая хорионэпителиома (в комбинации с метотрексатом и хирургическим лечением), метастатическая несеминома тозная карцинома тестикул, саркома Юинга (в составе комплексной терапии), гроздевидная саркома (в сочетании с лучевой терапией).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

С осторожностью. Ветряная оспа, опоясывающий лишай, ранний детский возраст (до 1 года), гиперурикемия, подагра, уратный нефроуролитиаз, печеночная недостаточность, выраженная цитопеническая реакция при лекарственной или радиационной терапии (в анамнезе).

Режим дозирования. В/в капельно, дактиномицин разводят, добавляя 1.1 мл стерильной воды для инъекций. В результате получается прозрачный раствор золотистого цвета, содержащий приблизительно 500 мкг/мл. Полученный раствор может быть добавлен в инфузионные 5 % раствор декстрозы или 0.9 % раствора NaCl.

Метод изолированной перфузии. Преимущество метода — минимальное попадание препарата в другие регионы через системный кровоток, препарат продолжает воздействовать на опухоль в течение всего периода лечения. Доза существенно выше дозы, используемой при системном пути введения, опасность возникновения дополнительных токсических эффектов невелика. Назначают 50 мкг/кг для нижних конечностей и органов таза; 35 мкг/кг — для верхних конечностей. Тучным пациентам, а также в случаях предварительного лечения химиотерапевтическими ЛС и облучением рекомендуется назначать меньшие дозы.

Максимальная суточная доза для взрослых и детей — 15 мкг/кг или 400-600 мкг/кв. м поверхности тела в/в в течение 5 дней. Взрослым — 500 мкг/сут в/в в течение 5 дней. При расчете дозы для пациентов, страдающих ожирением или отеками, следует учитывать площадь поверхности тела, чтобы доза соответствовала «сухой» массе тела. Детям — 15 мкг/кг/сут в/в в течение 5 дней. Альтернативный курс — общая доза составляет 2.5 мг/кв. м поверхности тела в/в за 1 нед. Повторный курс лечения может быть проведен не ранее чем через 3 нед (при условии исчезновения всех признаков токсических эффектов). При опухоли Вильмса используют комбинацию низких доз дактиномицина и лучевой терапии, возможно применение комбинированной терапии с винкристином вместе с хирургическим лечением и радиотерапией. Дактиномицин и винкристин применяют в течение 7 циклов, продолжительность поддерживающей терапии — 15 мес. При рабдомиосаркоме используют следующие комбинации: винкристин и дактиномицин; винкристин, дактиномицин и циклофосфамид (VAC-терапия), все 4 препарата последовательно. Детям с неоперабельной или метастатической рабдомиосаркомой назначают VAC-химиотерапию. При метастатической хориокарциноме применяют последовательную терапию дактиномицином и метотрексатом. Последовательная терапия применяется, если имеется: стабильность титров гонадотропина после 2 успешных курсов какого-либо препарата; повышение титров гонадотропина во время лечения; токсичность, препятствующая адекватной терапии. При неметастатической хориокарциноме дактиномицин и метотрексат назначают вместе и

раздельно как в сочетании с хирургическим вмешательством, так и без него. При метастатической несеминоматозной карциноме тестикул дактиномицин используют в качестве самостоятельного препарата. Назначают циклами по 500 мкг/сут 5 дней подряд, каждые 6-8 нед, в течение 4 мес и более. В качестве паллиативного лечения саркомы Юинга и гроздевидной саркомы дактиномицин используют в/в или для региональной перфузии (отдельно и в сочетании с другими противоопухолевыми ЛС или радиотерапией). При саркоме Юинга используют последовательное назначение дактиномицина — 45 мкг/кв. м и циклофосфида — 1200 мг/кв. м совместно с лучевой терапией в течение 18 нед. При гроздевидной саркоме назначают в комбинации с лучевой терапией, что приводит к временному объективному улучшению и исчезновению болей и дискомфорта. Этот паллиативный эффект варьирует от временного угнетения роста опухоли до значительной, но временной регрессии размера опухоли.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, повышенная утомляемость, вялость, лихорадка, миалгия, гипокальциемия, хейлит, эзофагит, язвенный стоматит, фарингит, снижение аппетита, дисфагия, боль в животе, диарея, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, проктит, гепатит, гепатомегалия, асцит, анемия, апластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, ретикулоцитопения, алопеция, сыпь, акне, рецидив эритемы, гиперпигментация кожи (ранее подвергавшейся облучению); некрозы мягких тканей (при попадании под кожу при в/в введении).

Взаимодействие. Повышает уровень мочевой кислоты в плазме, поэтому может ослабить эффективность аллопуринола, колхицина, сульфиниразона и блокаторов канальцевой секреции.

Одновременный прием с гематотоксичными ЛС усиливает риск развития лейкопении и тромбоцитопении.

Усиливает действие лучевой терапии и ЛС, угнетающих костномозговое кроветворение (включая желудочно-кишечную токсичность, угнетение костного мозга, кожные эритемы).

Усиливает кардиотоксичность доксорубина.

Ослабляет иммунный ответ на введение инактивированных вирусных вакцин.

Необходимо воздержаться от вакцинации живыми вирусными вакцинами на фоне терапии дактиномицином.

Особые указания. В процессе лечения необходимо ежедневно контролировать содержание тромбоцитов и лейкоцитов; если их количество заметно уменьшилось, следует прекратить лечение до восстановления функции костного мозга (3 нед). Необходимо систематическое определение активности «печеночных» ферментов, билирубина, общего анализа мочи.

Тошноту и рвоту, которые развиваются в течение первых часов после введения, можно купировать противорвотными ЛС. Искажает результаты биологических проб, используемых для определения эффективности антибактериальных ЛС.

При проведении совместной лучевой терапии увеличивается риск развития токсических реакций со стороны ЖКТ и угнетения костного мозга.

С особой осторожностью назначают во время двухмесячной терапии правосторонней опухоли Вильмса, так как при этом отмечаются гепатомегалия и повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Усиливает действие лучевой терапии.

В случае попадания под кожу и в ткани необходимо прервать инфузию и разъединить систему для в/в введения, но оставить канюлю или иглу на месте; через канюлю или иглу необходимо извлечь излившийся препарат, при необходимости ввести антидот — 1.6 мл 25 % раствора натрия тиосульфата с 3 мл воды для инъекций или 4 мл 10 % раствора натрия тиосульфата с 50 мг аскорбиновой кислоты и 6 мл воды для инъекций. После введения антидота канюлю или иглу удаляют. Конечности следует придать возвышенное положение и наложить холодный компресс на 45 мин. В тяжелых случаях — хирургическое вмешательство. Разведенный раствор не содержит консервантов, неиспользованный препарат следует выбросить, предварительно проведя обезвреживание 5 % раствором тринатрия фосфата в течение 30 мин.

Приготовление раствора, вследствие высокой токсичности, рекомендуется в шкафу биологической защиты класса 2 с ламинарным потоком. Персонал, готовящий его, должен надевать хирургические перчатки и закрытый (хирургического типа) халат с завязанными манжетами.

Следует избегать вдыхания порошка и паров, контакта с кожей и слизистыми оболочками, особенно слизистой оболочкой глаз. При случайном попадании препарата в глаза следует немедленно промыть их большим количеством воды, а затем обратиться за консультацией к офтальмологу.

При попадании на кожу необходимо промыть загрязненную поверхность большим количеством воды в течение 15 мин.

Если препарат вводят непосредственно в вену без использования системы инфузии, должна применяться «двухигольная» методика: развести и извлечь расчетную дозу из флакона с помощью 1 стерильной иглы; для непосредственного в/в введения необходимо использовать другую стерильную иглу.

☒ ДАПСОН

Фарм. группа: противотуберкулезное и противолепрозное средство.

Синоним — Диафенилсульфон.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 25, 50 мг.

Химическое название. 4,4'-диаминодифенилсульфон.

Фармакологическое действие. Антибактериальное средство, активно в отношении микобактерий лепры и туберкулеза. Оказывает бактериостатическое действие, сходное с антагонистами ПАБК.

Фармакокинетика. Медленно абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность — 70-80 %. Хорошо распределяется в организме, но особенно высокие уровни создаются в печени, мышцах, почках и коже. Концентрация в слюне — 18-27 % от концентрации в крови. Хорошо проникает через плаценту. TC_{max} — от 2 до 6 ч. C_{max} при использовании разовых доз 50 мг и 100 мг составляет соответственно 0.6-0.7 мкг/мл и 1.7-1.9 мкг/мл.

Метаболизируется в печени с участием ацетилтрансферазы с образованием метаболита — моноацетилдапсона, который может подвергаться деацетилированию и переходить снова в дапсон. Состояние равновесия между ними создается в течение нескольких часов. Скорость ацетилирования зависит от того, каким ацетилятором является пациент — «быстрым» или «медленным», при этом скорость ацетилирования клиническую эффективность терапии не определяет. Другой

путь его метаболизма — это гидроксирование в печени до дапсон-гидроксиламина. Связь с белками дапсона — 70-90 %, а моноацетилдапсона — более 90 %.

$T_{1/2}$ для дапсона и моноацетилдапсона — 10-50 ч (в среднем около 30 ч). 70-85 % медленно выводится почками в форме дапсона и его метаболитов (5-15 % дапсона выводится путем активной канальцевой секреции); остальное количество экскретируется в форме метаболитов, которые частично конъюгированы с глюкуроновой и серной кислотами. Энтерогепатическая циркуляция имеет большое значение для поддержания определенных концентраций препарата в крови в процессе длительной терапии.

Показания. Лепра, туберкулез, герпетиформный дерматит Дюринга.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная недостаточность, ХПН, анемия.

Режим дозирования. Внутрь, циклами по 4-5 нед с однодневным перерывом через каждые 6 дней. Первые 2 нед — по 0.05 г 2 раза в день, в следующие 3 нед — по 0.1 г 2 раза в день; затем делают перерыв на 2 нед, после чего проводят второй цикл по той же схеме. Курс лечения — 4 цикла. После четвертого цикла — перерыв на 1-1.5 мес. Для лечения герпетиформного дерматита Дюринга — по 0.05-0.1 г 2 раза в день циклами по 5-6 дней с перерывом на 1 день, всего 3-5 циклов; после исчезновения клинических проявлений проводят поддерживающую терапию — 0.05 г через день или 1-2 раза в неделю.

Побочные эффекты. Аллергические реакции, слабость, снижение аппетита, диспепсия, головокружение, головная боль, сердцебиение, кардиалгии, цианоз, токсический гепатит, анемия.

Взаимодействие. При сочетании с аминобензоатами ослабляется антибактериальная активность (при лечении лепры), но эффективность при лечении дерматита сохраняется.

Рифампин снижает концентрации дапсона в крови, поскольку стимулирует микросомальные ферменты печени.

Триметоприм увеличивает концентрации дапсона в крови (возможно, за счет ингибирования метаболизма в печени).

Диданозин нарушает абсорбцию, поэтому дапсон следует использовать за 2 ч или через 2 ч после назначения диданозина.

ЛС, нарушающие кроветворение, усиливают дискразии, вызванные дапсоном.

Особые указания. До и во время лечения необходимо систематически контролировать показатели крови и мочи, функциональное состояние печени. Для предупреждения и уменьшения побочных эффектов рекомендуется назначать витамины, препараты Fe.

▣ ДАУНОРУБИЦИН

Фарм. группа: противоопухолевое средство — антибиотик.

Синонимы: Даунорубицин-ЛЭНС; Рубомицин.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20, 40 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций 20, 40 мг.

Химическое название. (8S-дис)-8-ацетил-10-[(3-амино-2, 3, 6-тридезокси-альфа-L-ликсогексопиранозил)окси]-7, 8, 9, 10-тетрагидро-6, 8, 11-тригидрокси-1-метокси-5, 12-нафтацендион (и в виде гидрохлорида).

Фармакологическое действие. Противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда, продуцируемый *Streptomyces coeruleorubidus*, с цитостатическим действием. Действует на S-фазу митоза. Блокирует матричную функцию ДНК, нарушая синтез нуклеиновых кислот и белка. Противоопухолевая активность реализуется также через взаимодействие с мембранами и образование свободных радикалов семихинонного типа.

Характеризуется высокой антимитотической активностью и низкой избирательностью действия.

Терапевтический эффект при острых лейкозах развивается после 2-3 инъекций (значительно уменьшается число бластных клеток в крови и костном мозге). Снижение общего количества лейкоцитов продолжается на протяжении 2 нед после окончания курса. Токсичность наиболее высока при внутривенном способе введения.

Фармакокинетика. После в/в введения циркулирует в крови в течение нескольких минут. Через 30 мин после инъекции наиболее высокие концентрации регистрируются в селезенке, легких, сердечной мышце и почках. Не проходит ГЭБ. Неравномерно распределяется в органеллах клетки, основная часть накапливается в ядре. Снижение концентрации в крови носит двухфазный характер — с $T_{1/2}$ от 35-45 мин до 46-54 ч, в среднем — 26,7 ч.

Быстро (в течение 1 ч) метаболизируется в печени путем реакций восстановления и конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием активного метаболита даунорубинола. Выводится почками: 10 % — за 24 ч, 25 % — за 5 дней; с желчью — 40 %. Обладает выраженными кумулятивными свойствами.

Показания. Острый лимфобластный и нелимфобластный (миелобластный, монобластный, эритробластный) лейкоз, нейробластома, неходжкинские лимфомы, опухоль Юинга, опухоль Вильмса, хронический миелолейкоз.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим антрациклинам или антрацендионам), тяжелое угнетение функции костного мозга (лейкопения — число лейкоцитов ниже 4 тыс./мкл, гранулоцитопения — менее 750/мкл, тромбоцитопения — число тромбоцитов ниже 120 тыс./мкл), декомпенсированная ХСН, терминальная стадия болезни, кахексия, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность, предшествующая химиотерапия другими антрациклинами или антрацендионами в предельных суммарных дозах, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения), острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т. ч. туберкулез, ветряная оспа, опоясывающий лишай), беременность, период лактации.

С осторожностью. Одновременное применение липидных ЛС для парентерального питания, угнетение костномозгового кроветворения (в т. ч. на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками), гиперурикемия (особенно проявляющаяся подагрой или уратным нефроуролитиазом), детский и пожилой возраст (безопасность и эффективность применения не установлены).

Режим дозирования. Только в/в. Суточная доза для взрослых — 30-60 мг/кв. м каждые 2-3 нед в течение 3 дней или 20-40 мг/кв. м в течение 5 дней. Для детей — 25 мг/кв. м 1 раз в 5-7 дней. Курсовая доза для взрослых — 600 мг/кв. м; для детей — 300 мг/кв. м. Можно однократно в дозе 0,18 г/кв. см с интервалом не менее месяца.

Пациентам с нарушением функции почек дозу уменьшают — при концентрации креатинина в сыворотке крови выше 0.3 ммоль/л рекомендуется использовать половину обычной дозы.

При нарушении функции печени и концентрации билирубина в сыворотке крови 20.5–51.3 мкмоль/л следует использовать $\frac{3}{4}$ обычной дозы, а при концентрации билирубина выше 51.3 мкмоль/л — половину обычной дозы препарата.

Побочные эффекты. Со стороны органов кроветворения: угнетение костномозгового кроветворения (анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения).

Со стороны ССС: развитие или усугубление СН (одышка, отеки в области голеностопных суставов), аритмии, КМП.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, снижение аппетита, рвота, диарея, тенезмы, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ (язвенный стоматит, эзофагит и др.).

Со стороны мочеполовой системы: болезненное или затрудненное мочеиспускание, цистит, уратная нефропатия, гиперурикемия (следствие цитолиза), аменорея, азооспермия.

Местные реакции: в месте введения — флебиты, болезненные очаги воспаления (панникулит); при попадании под кожу — некроз окружающих тканей.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Прочие: головная боль, алоpecia, изменение цвета кожи (потемнение, гиперемия), развитие оппортунистических инфекций (грибковые поражения полости рта), лихорадка, боль в нижней части спины или боку.

Взаимодействие. Совместим с винкристином, циклофосфаном, 6-меркаптопурином, преднизолоном, L-аспарагиназой, метотрексатом.

Гепатотоксичные ЛС (в т. ч. метотрексат) увеличивают риск нарушения функции печени.

Фармацевтически несовместим с гепарином и дексаметазона фосфатом — осадок; сильнощелочными растворами (рН более 8) — непрочная гликозидная связь; ЛС, содержащими бактериостатические агенты (бензиловый спирт), — преждевременное высвобождение активного препарата.

Другие противоопухолевые ЛС усиливают эффект и аддитивно угнетают функцию костного мозга.

Циклофосфан, препараты Li^+ усиливают кардиотоксичность.

Может вызывать гиперурикемию, поэтому снижает противовоспалительный эффект аллопуринола и колхицина, сульфинпиразона, блокаторов канальцевой секреции.

При введении живых вирусных вакцин возможна репликация вакцинного вируса и усиление побочных эффектов, инактивированных вакцин — снижение выработки противовирусных антител.

Особые указания. Лечение должно проводиться в условиях специализированного отделения специалистом, имеющим опыт противоопухолевой химиотерапии. Используется только свежеприготовленный раствор препарата.

Перед началом и в ходе лечения необходим контроль картины периферической крови, функционального состояния почек, печени, ССС (ЭхоКГ, ЭКГ).

В первые несколько дней применения препарата возможно появление красноватой окраски мочи, которая исчезает в течение 48 ч.

Во время лечения у большинства больных может отмечаться алопеция, которая исчезает через 5 нед или более после завершения курса терапии.

Нарушение сократимости миокарда, симптомы ХСН и другие кардиотоксические эффекты могут проявиться через несколько месяцев и лет после окончания лечения (особенно у детей), поэтому контроль состояния ССС следует осуществлять длительно.

В период лечения не рекомендуется проведение вакцинации вирусными вакцинами, также необходимо избегать контактов с бактериальными инфекциями и занятий контактными видами спорта, при которых возможны кровоизлияния и травмы (особенно при депрессии костного мозга).

▣ **ДАУНОРУБИЦИН ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ**

Фарм. группа: противоопухолевое средство — антибиотик.

Синоним — Даунозом.

Формы выпуска. *Парентерально*: концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг.

Фармакологическое действие. Противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда, продуцируемый *Streptomyces coeruleorubidus*, с цитостатическим действием. Действует на S-фазу митоза. Блокирует матричную функцию ДНК, нарушая синтез нуклеиновых кислот и белка. Считают, что механизм действия основан на интеркаляции антрациклина между соседними парами оснований двойной спирали ДНК, что препятствует ее разворачиванию для последующей репликации. Противоопухолевая активность реализуется также через взаимодействие с мембранами и образование свободных радикалов семихинонного типа.

Характеризуется высокой антимитотической активностью и высокой (в отличие от нелипосомального даунорубицина) избирательностью действия. Полагают, что механизм доставки даунорубицина в солидные опухоли связан с повышенной проницаемостью сосудистой сети опухоли для некоторых частей, сходных по размеру с везикулами липосомального даунорубицина. Внутри опухоли везикулы препарата проникают в опухолевые клетки, после чего происходит разрыв липосом с высвобождением внутрь клетки свободного даунорубицина. Кроме того, свободный даунорубицин в измеряемых концентрациях присутствует в плазме, что может дополнительно усиливать противоопухолевый эффект.

Результаты исследования терапевтического действия показали большую эффективность воздействия на солидные опухоли липосомального даунорубицина перед обычным.

Фармакокинетика. После в/в инфузии в дозе 40 мг/кв. м в течение 30–60 мин C_{\max} — 18 мкг/мл (15–22 мкг/мл), объем распределения в фазу плато — 4 л (2–6 л). Присутствует в плазме как в виде связанного с липосомами вещества, так и в свободной форме (связанный с белком и не связанный с белком). Проходит через ГЭБ. Распределение ограничивается сосудистым руслом (в т. ч. опухолей). Концентрируется в клетках солидных опухолей в гораздо больших количествах, чем нелипосомальный даунорубицин. C_{\max} в плазме основного метаболита даунорубицинола — менее 0,3 мкг/мл. $T_{1/2}$ — 4 ч (3–6 ч). Общий клиренс — 10 мл/мин (7–15 мл/мин), плазменный клиренс — 17 мл/мин.

AUC после введения липосомального даунорубина в дозе 80 мг/кв. м приблизительно в 36 раз больше, по сравнению с AUC после введения обычного даунорубина в той же дозе.

Показания. Саркома Капоши на фоне ВИЧ-инфекции (при неэффективности местной терапии или системной терапии альфа-интерфероном).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим антрациклам или антрацендионам), тяжелое угнетение функции костного мозга (лейкопения — число лейкоцитов ниже 4 тыс./мкл, гранулоцитопения — менее 750/мкл, тромбоцитопения — число тромбоцитов ниже 120 тыс./мкл), декомпенсированная ХСН, терминальная стадия болезни, кахексия, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения), острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т. ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай).

С осторожностью. Одновременное применение липидных ЛС для парентерального питания, угнетение костномозгового кроветворения (в т. ч. на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками), гиперурикемия (особенно проявляющаяся подагрой или уратным нефроуролитиазом), беременность, период лактации, детский и пожилой возраст (безопасность и эффективность применения не установлены).

Режим дозирования. Только в/в, в течение не менее 30-60 мин, рекомендуемая начальная доза — 40 мг/кв. м 1 раз в 2 нед. Дозу подбирают индивидуально до получения положительного эффекта и продолжают в течение всего срока эффективности.

Перед введением раствор разбавляют 5 % раствором декстрозы до концентрации 0.2-1 мг/мл. Готовый раствор должен быть использован не позднее чем через 6 ч после приготовления.

Пациентам с нарушением функции почек дозу уменьшают — при концентрации креатинина в сыворотке крови выше 0.3 ммоль/л рекомендуется использовать половину обычной дозы.

При нарушении функции печени и концентрации билирубина в сыворотке крови 20.5-51.3 мкмоль/л следует использовать $\frac{3}{4}$ обычной дозы, а при концентрации билирубина выше 51.3 мкмоль/л — половину обычной дозы.

Побочные эффекты. Со стороны органов кроветворения: угнетение костномозгового кроветворения (анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения).

Со стороны ССС: повышение АД (несимптоматическое), обморок; потенциально возможно (при высоких дозах — более 300 мг/кв. м) развитие СН (аритмия, тахикардия, одышка, отечность в области голеностопных суставов).

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, зубная боль, дисфагия, тошнота, рвота, диарея, тенезмы, боль в животе, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ (язвенный стоматит, эзофагит и др.).

Со стороны нервной системы: головная боль, сонливость или бессонница, тремор.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, никтурия или полиурия.

Со стороны органов чувств: боль в глазах, конъюнктивит, звон в ушах.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд; инфузионные реакции — боль в спине, чувство сжатия в грудной клетке (возникают в первые 5-10 мин инфузии и проходят при снижении скорости инфузии или ее прекращении).

Местные реакции: в месте введения — флебиты, болезненные очаги воспаления (панникулит); при попадании под кожу — некроз окружающих тканей.

Прочие: алоpecia, гиперурикемия, оппортунистические инфекции, лихорадка.

Передозировка. Симптомы: мукозиты, нейтропения, тромбоцитопения.

Лечение: симптоматическое, назначение колониестимулирующих факторов (филграстима).

Взаимодействие. Побочных эффектов при взаимодействии с антиретровирусными ЛС не наблюдалось.

Фармацевтически несовместим с гепарином и дексаметазона фосфатом (даунорубин образует осадок), сильнощелочными растворами (рН более 8; вследствие непрочности гликозидной связи даунорубидина), 0,9 % раствором NaCl (агрегация липосом), примесями, содержащими бактериостатические агенты — бензиловый спирт или другие детергентоподобные вещества (могут вызвать разрыв бислойной мембраны липосом, что приведет к преждевременной утечке активного ингредиента).

В качестве растворителя можно использовать только 5 % раствор декстрозы.

Совместим с винкристином, циклофосфаном, 6-меркаптопурином, преднизолоном, L-аспарагиназой, метотрексатом.

Гепатотоксичные ЛС (в т. ч. метотрексат) увеличивают риск нарушения функции печени.

Другие противоопухолевые ЛС усиливают терапевтический эффект и выраженность угнетения костного мозга.

Циклофосфамид, лучевая терапия, другие противоопухолевые ЛС, препараты Li^+ усиливают кардиотоксичность.

Снижает противоподагрический эффект аллопуринола, колхицина и сульфинпиразона и блокаторов канальцевой секреции (может потребоваться коррекция доз противоподагрических ЛС; для устранения гиперурикемии, возникшей на фоне лечения липосомальным даунорубицином, более предпочтительным является аллопуринол, поскольку урикозурические противоподагрические ЛС увеличивают риск возникновения нефропатии).

При введении живых вирусных вакцин возможна репликация вакцинного вируса и усиление побочных эффектов, инактивированных вакцин — снижение выработки противовирусных антител.

Особые указания. Лечение должно проводиться в условиях специализированного отделения специалистом, имеющим опыт противопухолевой химиотерапии.

Должен использоваться только свежеприготовленный раствор препарата.

Перед началом и в ходе лечения необходим контроль картины периферической крови, функционального состояния почек, печени, ССС (ЭхоКГ, ЭКГ).

На фоне лечения антрациклинами у большинства больных может отмечаться алоpecia, которая менее выражена при лечении липосомальным даунорубицином и исчезает через 5 нед или более после завершения курса терапии.

Особое внимание должно быть уделено больным, получающим комбинированную химиотерапию с использованием других противоопухолевых ЛС, оказывающих угнетающее действие на функцию костного мозга.

Следует проявлять осторожность при применении совместно с липидными препаратами для парентерального питания и вместе с другими липосомальными продуктами.

При в/в введении следует соблюдать меры предосторожности во избежании экстравазации препарата, а также избегать попадания в глаза.

Необходимо иметь в виду, что применение препарата может приводить к наследуемым генетическим изменениям. Пациентам мужского пола следует избегать зачатия ребенка во время терапии и в течение 6 мес после лечения. Женщины должны избегать беременности во время лечения.

Применение нелипосомального даунорубина может приводить к КМП и ХСН. Подобные побочные эффекты не отмечены при клиническом использовании липосомального даунорубина. Тем не менее следует учитывать возможность кардиотоксичного действия, поэтому все больные, получающие препарат, должны подвергаться в течение всего курса лечения частому ЭКГ-обследованию. Преходящие изменения ЭКГ, такие как уплощение зубца *T*, снижение сегмента *ST* и клинически малозначимые нарушения ритма, не являются показаниями к прекращению терапии. Снижение вольтажа комплекса *QRS* является более специфическим проявлением кардиотоксического действия. При появлении данного изменения следует рассмотреть возможность проведения специфического теста, позволяющего наиболее точно определить наличие повреждения миокарда, вызванного антрациклинами, — биопсию эндокарда.

По сравнению с ЭКГ более специфическим методом для оценки и контроля сердечной функции является измерение фракции выброса из ЛЖ. Данные методы следует применять у больных с повышенным риском развития КМП перед началом терапии (в т. ч. с наличием в анамнезе заболеваний ССС) и периодически в ходе лечения, особенно в тех случаях, когда кумулятивная доза превышает 800 мг/кв. м. При появлении признаков КМП (снижение объема фракции выброса из ЛЖ по сравнению с таковым до начала проведения терапии и/или значение данного показателя клинически значимо снижено — менее 45 %) следует провести биопсию эндокарда. При этом необходимо тщательно оценить соотношение возможной пользы от дальнейшей терапии и риска необратимого повреждения сердечной мышцы. ХСН вследствие КМП может развиваться неожиданно, без предварительно наблюдаемых изменений ЭКГ, а также может проявиться через несколько недель после прекращения терапии.

При расчете общей дозы следует учитывать также дозы кардиотоксичных ЛС (в т. ч. др. антрациклинов, антрацендионов, 5-фторурацила и других), полученных или получаемых пациентом.

В период лечения не рекомендуется проведение вакцинации вирусными вакцинами, также необходимо избегать контактов с бактериальными инфекциями и занятий контактными видами спорта, при которых возможны кровоизлияния и травмы (особенно больным с угнетением костномозгового кроветворения).

▣ ДЕКВАЛИНИЯ ХЛОРИД

Фарм. группа: противомикробное средство.

Синоним — Декамин.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения 0.5, 1 %;

Внутрь: пастилки жевательные 0.15 мг.

Химическое название. 1, 1'-(1, 10-Декандиил)бис4-амино-2-метил-холина дихлорид.

Фармакологическое действие. Оказывает антибактериальное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, обладает противовирусным, противогрибковым, противовоспалительным, гемостатическим действием.

Показания. Кандидоз кожи, ногтевых валиков, слизистой оболочки полости рта; воспалительные процессы в полости рта и глотки (тонзиллит, стоматит, фарингит, глоссит, афтозный стоматит).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Наружно. При грибковых заболеваниях кожи 0.5-1 % мазь втирают в очаги поражения 1-2 раза в день, курс — 1-3 нед. Лечение проводят с микроскопическим контролем на наличие грибов в пораженных участках.

При воспалительных заболеваниях полости рта и глотки, при молочнице — 0.15-0.3 мг помещают сублингвально или за щеку и держат до полного растворения, не производя глотательных движений (каждые 3-5 ч, при тяжелом течении инфекций — каждые 2 ч).

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Взаимодействие. Несовместим с анионными детергентами (мыло).

▣ ДЖОЗАМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-макролид.

Синоним — Вильпрафен.

Формы выпуска. *Внутрь:* суспензия для приема внутрь 150, 300 мг/5 мл, таблетки покрытые оболочкой 0.5 г.

Химическое название. 3-ацетат-4В-(3-метилбутаноат)лейкомицин V.

Фармакологическое действие. Антибиотик из группы макролидов, действует бактерицидно. Связывается с 50S субъединицей рибосомальной мембраны и препятствует фиксации транспортной РНК, блокируя транслокацию пептидов из А-центра, подавляет синтез белка.

Имеет широкий спектр действия, включающий грамположительные аэробные микроорганизмы (*Staphylococcus spp.*, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу; *Streptococcus spp.*, *Bacillus anthracis*, *Actinomyces israelii*, *Corynebacterium diphtheriae*); грамотрицательные микроорганизмы (*Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella spp.*), *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Treponema spp.*, *Rickettsia spp.*, а также некоторые грибы. Не индуцирует возникновение резистентности.

Фармакокинетика. Быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ, прием пищи на биодоступность не влияет. $T_{C_{max}}$ — 1-2 ч.

Связь с белками плазмы — около 15 %. Хорошо проникает в ткани и органы, особенно высокие концентрации создаются в легких, миндалинах, слюне, поте, слезной жидкости. Накапливается в костной ткани. Концентрация в мокроте превышает концентрацию в плазме в 8-9 раз. Проходит плацентарный барьер, секретируется в

грудное молоко. Метаболизируется в печени с образованием менее активных метаболитов. $T_{1/2}$ — 4 ч. Выводится в основном с желчью (с мочой менее 20 %).

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами: средний отит, синусит, тонзиллит, фарингит, ларингит, дифтерия (в комплексной терапии с дифтерийным анатоксином), коклюш, бронхит, бронхопневмония, пневмония, бронхоэктатическая болезнь, орнитоз, пситтакоз, гингивит, периодонтит, «вульгарные» угри, лимфангит, лимфаденит, паховая лимфогранулема, простатит, уретрит, инфекции ран, пиодермия, фурункулез, сибирская язва, рожа, гонорея, хламидиоз (в т. ч. у беременных женщин), сифилис, скарлатина (при гиперчувствительности к пенициллину), дизентерия, дакриоцистит, блефарит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная недостаточность; недоношенность детей.

Режим дозирования. Внутрь. Взрослым и детям старше 14 лет в суточной дозе — 1-2 г, разделенной на 3 введения (первая доза должна быть не менее 1 г) между приемами пищи. Детям до 14 лет — в виде суспензии в дозе 30-50 мг/кг/сут, разделенной на 3 введения, при этом у новорожденных и детей до 3 мес доза должна быть подобрана, точно исходя из массы тела ребенка. Суспензию необходимо встряхивать перед употреблением. Продолжительность лечения при стафилококковой инфекции — не менее 10 дней, при лечении угрей — до 4 нед.

Таблетки запивают небольшим количеством жидкости, проглатывают целиком.

Побочные эффекты. Снижение аппетита, тошнота, изжога, рвота, метеоризм, диарея, аллергические реакции (крапивница), повышение активности «печеночных» трансаминаз, холестатический гепатит, псевдомембранозный энтероколит, дисбактериоз, кандидоз, гиповитаминоз, снижение слуха.

Взаимодействие. Угнетая систему цитохрома Р-450, подавляет метаболизм и повышает концентрации в крови не прямых антикоагулянтов, теофиллина, циклоспорина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, дисопириамида, алкалоидов спорыньи в плазме.

Несовместим с терфенадином, астемизолом, цизапридом из-за опасности развития тяжелых нарушений сердечного ритма, обусловленных удлинением интервала Q—T.

Одновременное применение с пенициллинами, цефалоспоридами снижает эффект джозамицина.

Повышает биодоступность дигоксина при приеме внутрь за счет ослабления его инактивации кишечной флорой.

Антагонисты несколько снижают всасывание в ЖКТ.

Особые указания. Больные сахарным диабетом должны учитывать, что в 5 мл суспензии содержится 3.25 г декстрозы.

Разрешено применение при беременности и в период грудного вскармливания.

📖 ДИГИДРОСТРЕПТОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синоним — Пасомицин.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0.5; 1 г.

Химическое название. Дигидрострептомицина парааминосалицилат.

Фармакологическое действие. Антибактериальное бактерицидное средство из группы аминогликозидов. Обладает широким спектром действия, активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, большинства грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Brucella spp.*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*). Умеренно активен в отношении *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.* Устойчив в слабокислой среде, легко разрушается в растворах крепких кислот и щелочей при нагревании. Устойчивость микроорганизмов развивается медленнее, чем к стрептомицину и ПАСК.

Показания. Туберкулез (любой локализации), менингит, пневмония (неспецифическая), перитонит, плеврит, инфекции мочевыводящих путей, эндокардит, гонорея, коклюш.

Противопоказания. Гиперчувствительность, органические поражения VIII пары ЧМ нервов, облитерирующий эндартериит, миастения, ХСН II-III ст., ХПН, нарушение мозгового кровообращения.

Режим дозирования. В/м, внутрь, в свищевые ходы, в плевральную полость. Разовая доза для взрослых при в/м введении — 1 г/сут однократно; при плохой переносимости вводят по 0.5 г/сут с дополнительным приемом ПАСК (6 г/сут) внутрь. Детям до 1 года — по 0.1 г/сут, 1-3 лет — 0.2-0.25 г/сут, 3-7 лет — 0.25-0.3 г/сут, 7-2 лет — 0.3-0.5 г/сут. В свищевые ходы и плевральную полость вводят по 0.25-0.5 г, растворив препарат в 2-3 мл 0.25-0.5 % раствора прокаина, 0.9 % раствора NaCl или стерильной воды для инъекций.

Побочные эффекты. Нефротоксичность, ототоксичность, вестибулярные и лабиринтные нарушения, аллергические реакции, диарея, тахикардия, головная боль, головокружение.

Взаимодействие. Усиливает нефро- и ототоксическое действие других ЛС.

☒ Димочифон

Фарм. группа: противомикробное средство.

Состав: аминофенилсульфона комплекс с метилтетрагидропиридиндионом 2 г — 100 г.

Формы выпуска. Наружно: мазь для наружного применения 2 %.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство, оказывает противовоспалительное действие.

Показания. Дерматит Дюринга, зудящий дерматоз, atopический дерматит (распространенный нейродермит), экзема.

Противопоказания. Гиперчувствительность, детский возраст (до 1 года), беременность, лактация.

Режим дозирования. Наружно, наносят на пораженные участки кожи тонким слоем, слегка втирая, 2 раза в день (утром и вечером). Курс лечения — 10-14 дней.

Побочные эффекты. Аллергические реакции (усиление зуда, гиперемия кожи, жжение).

☒ Дитетрациклин

Фарм. группа: антибиотик-тетрациклин.

Формы выпуска. Местно: мазь глазная 10 тыс. ЕД/г.

Фармакологическое действие. Антибактериальное бактериостатическое средство группы тетрациклинов, активно в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, *Rickettsia spp.*, *Treponema spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.* При закладывании мази в нижний конъюнктивный мешок действует в течение 48-72 ч.

Показания. Инфекции глаз, вызванные чувствительными микроорганизмами и требующие длительного лечения (трахома, инфицированные поражения роговицы).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Закладывают за нижнее веко 1 раз в сутки.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

☒ Диэтаноламина фузидат

Фарм. группа: антибиотик.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для инъекций 0.5 г, 250 мг.

Фармакологическое действие. Антибактериальное средство; активен в отношении *Staphylococcus spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium spp.*; умеренная активность в отношении *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*.

Фармакокинетика. Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно с желчью.

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные множественно-устойчивыми штаммами стафилококков и другими чувствительными к его действию микроорганизмами, — при пневмонии, сепсисе, септическом эндокардите, менингите, остеомиелите, гнойных инфекциях мягких тканей.

Противопоказания. Гиперчувствительность, гиперпротромбинемия.

Режим дозирования. Только в/в капельно. Раствор готовят ex tempore путем растворения 0.25 или 0.5 г препарата в 25 или 50 мл цитратно-фосфатного буфера, затем в 0.9 % растворе NaCl доводят до объема 250 или 500 мл. У детей вместо 0.9 % раствора NaCl используют 10 % раствор декстрозы. Концентрация раствора не должна превышать 2 мг/мл. Суточная доза для взрослых — 1.5 г, максимальная суточная доза — 2 г, суточная доза для детей — 20-40 мг/кг. Суточную дозу вводят в 2-3 приема. Скорость введения у взрослых — 60-80 кап/мин, у детей — 10-15 кап/мин. После окончания инфузии следует в/в струйно ввести 30-50 мл 0.9 % раствора NaCl или 5 % раствора декстрозы. Длительность лечения — 3-5 дней с последующим переходом на пероральное лечение фузидин-натрием.

Побочные эффекты. Флебит, перифлебит, аллергические реакции (кожные высыпания, гиперемия слизистой оболочки), нарушения ЖКТ (тошнота, рвота).

Особые указания. Для предупреждения появления устойчивых возбудителей и повышения антибактериальной активности рекомендуется сочетать фузидина диэтаноламиновую соль с бензилпенициллином, полусинтетическими пенициллинами (оксациллином), рифампицином, макролидами.

☒ ДОКСИЦИКЛИН

Фарм. группа: антибиотик-тетрациклин.

Синонимы: Апо-Докси; Вибрамицин; Доксал; Доксидар; Доксициклин; Доксициклин Штада; Доксициклин-АКОС; Доксициклина гидрохлорид; Медомицин; Юнидокс солжутаб.

Формы выпуска. Внутрь: капсулы 50, 100, 200 мг, таблетки 100, 200 мг, таблетки покрытые оболочкой 100 мг;

Парентерально: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 100 мг, порошек для приготовления раствора для инъекций 100, 200 мг, раствор для инъекций 100 мг.

Химическое название. 6-Дезокси-5-окситетрациклин или [4S-(4альфа, 4а альфа, 5альфа, 5а альфа, бальфа, 12а альфа)] -4-(диметиламино)-1, 4, 4а, 5, 5а, 6, 11, 12а-октагидро-3, 5, 10, 12, 12а-пентагидроксидрокси-6-метил-1, 11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамид (в виде гидрохлорида, моногидрата или гиклата).

Описание. Светло-желтый кристаллический порошок; существуют формы, хорошо и слабо растворимые в воде.

Фармакологическое действие. Полусинтетический тетрациклин, бактериостатический антибиотик широкого спектра действия. Проникая внутрь клетки, действует на внутриклеточно расположенных возбудителей. Подавляет синтез протеинов в микробной клетке, нарушает связь транспортных аминоксил-РНК с 30S субъединицей рибосомальной мембраны.

К нему высокочувствительны: грамположительные микроорганизмы *Staphylococcus spp.* (в т. ч. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Clostridium spp.*, *Listeria spp.*; и грамотрицательные микроорганизмы: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Entamoeba histolytica*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Enterobacter*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.* (ранее *Pasteurella spp.*), *Bacteroides spp.*, *Treponema spp.* (в т. ч. штаммы, устойчивые к другим антибиотикам, например к современным пенициллинам и цефалоспорином). Наиболее чувствительны *Haemophilus influenzae* (91-96 %) и внутриклеточные патогены.

Доксициклин активен в отношении большинства возбудителей опасных инфекционных заболеваний: чумного, туляремийного, сибиреязвенного микробов, легионелл, бруцелл, холерного вибриона, риккетсий, возбудителей сапа, хламидий (возбудителей орнитоза, пситтакоза, трахомы, венерической гранулемы). Не действует на большинство штаммов протей, синегнойной палочки; грибы.

В меньшей степени, чем другие антибиотики тетрациклинового ряда, угнетает кишечную флору, отличается от них более полным всасыванием и большей длительностью действия. По степени антибактериальной активности доксициклин превосходит природные тетрациклины. В отличие от тетрацилина и окситетрацилина, обладает более высокой терапевтической эффективностью, появляющейся при лечении в 10 раз меньшими дозами, и более длительным действием. Существует перекрестная устойчивость к другим тетрациклинам, а также к пенициллинам.

Фармакокинетика. Абсорбция — быстрая и высокая (около 100 %). Прием пищи не оказывает существенного влияния на степень абсорбции. Имеет высокую степень растворимости в липидах и низкую афинность в отношении связывания Ca^{2+} .

После перорального приема 200 мг $T_{C_{max}}$ — 2.5 ч, C_{max} — 2.5 мкг/мл, через 24 ч после приема — 1.25 мкг/мл. Связь с белками плазмы — 80-93 %.

Хорошо проникает в органы и ткани; через 30-45 мин после приема внутрь обнаруживается в терапевтических концентрациях в печени, почках, легких, селезенке, костях, зубах, предстательной железе, тканях глаза, в плевральной и асцитической жидкостях, желчи, синовиальном экссудате, экссудате гайморовых и лобных пазух, в жидкости десневых борозд. Плохо проникает в СМЖ (10-20 % от уровня плазмы). Проникает через плацентарный барьер, определяется в материнском молоке. Объем распределения — 0.7 л/кг.

Метаболизируется в печени 30-60 %. $T_{1/2}$ — 10-16 ч (в основном — 12-14 ч, в среднем — 16.3 ч). При повторных введениях препарат может кумулировать. Накапливается в РЭС и костной ткани. В костях и зубах образует нерастворимые комплексы Ca^{2+} .

Выводится с желчью, где обнаруживается в высокой концентрации. Подвергается кишечно-печеночной рециркуляции, выводится с каловыми массами (20-60 %); 40 % принятой дозы выделяется почками за 72 ч (из них 20-50 % — в неизменном виде), при тяжелой ХПН — только 1-5 %. У больных с нарушением функции почек или азотемией важным путем выведения является желудочно-кишечная секреция.

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые чувствительными микроорганизмами: инфекции дыхательных путей (фарингит, бронхит острый и хронический, трахеит, бронхопневмония, долевая пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);

инфекции ЛОР-органов (отит, тонзиллит, синусит и др.);

инфекции мочеполовой системы (цистит, пиелонефрит, простатит, уретрит, уретроцистит, урогенитальный микоплазмоз, эндометрит, эндоцервицит, острый орхипидидимит; гонорея);

инфекции желчевыводящих путей и ЖКТ (холецистит, холангит, гастроэнтероколит, бактериальная дизентерия, диарея «путешественников»);

инфекции кожи и мягких тканей (флегмоны, абсцессы, фурункулез, панариции, инфицированные ожоги, раны и др.);

инфекционные заболевания глаз, сифилис, фрамбезия, иерсиниоз, легионеллез, риккетсиоз, хламидиоз различной локализации (в т. ч. простатит и проктит), лихорадка Ку, пятнистая лихорадка Скалистых Гор, ТИФ (в т. ч. сыпной, клещевой возвратный), болезнь Лайма (боррелиоз) I ст., бациллярная и амебная дизентерия, туляремия, холера, актиномикоз, малярия; в составе комбинированной терапии — лептоспироз, трахома, пситтакоз, орнитоз, гранулоцитарный эрлихиоз; коклюш, бруцеллез, остеомиелит; сепсис, подострый септический эндокардит, перитонит.

Профилактика послеоперационных гнойных осложнений; малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*, при кратковременных путешествиях (менее 4 мес) на территории, где распространены штаммы, устойчивые к хлорохину и/или пириметамин-сульфадоксину.

Противопоказания. Гиперчувствительность, порфирия, тяжелая печеночная недостаточность, лейкопения, беременность II-III триместры, период лактации, детский возраст (до 8 лет — возможность образования нерастворимых комплексов Ca^{2+} с отложением в костном скелете, эмали и dentine зубов), для в/в введения — миастения.

Режим дозирования. В/в введение предпочтительно при тяжелых формах гнойно-септических заболеваний, когда необходимо быстро создать высокую концентрацию в крови, и в случаях, когда пероральный прием затруднен. Следует переходить на прием внутрь, как только это становится возможным.

В/в капельно, в виде раствора, который готовят ex tempore. Для этого 0.1 или 0.2 г растворяют в 5-10 мл воды для инъекций, затем добавляют к 250 или 500 мл 0.9 % раствора NaCl или 5 % раствора декстрозы. Концентрация в растворе для инфузий должна не превышать 1 мг/мл и быть не менее 0.1 мг/мл. Продолжительность инфузии в зависимости от дозы (0.1 или 0.2 г) — 1-2 ч при скорости введения 60-80 кап/мин. При инфузии растворы следует защищать от света (солнечного и электрического). Продолжительность лечения при в/в введении — 3-5 дней, при хорошей переносимости — 7 дней, с последующим переходом (при необходимости) на пероральный прием.

При воспалительных заболеваниях малого таза у женщин в острой стадии — в/в, 0.1 г каждые 12 ч, обычно в сочетании с цефалоспоридами III поколения; затем продолжают терапию доксициклином внутрь, по 0.1 г 2 раза в день в течение 14 дней.

Внутрь, у взрослых и детей с массой тела более 45 кг средняя суточная доза — 0.2 г в первый день (делится на 2 приема — по 0.1 г 2 раза в сутки), далее по 0.1 г/сут (за 1-2 приема). При хронических инфекциях мочевыделительной системы — 200 мг/сут на протяжении всего периода терапии.

При лечении гонореи назначают по одной из следующих схем: острый неосложненный уретрит — курсовая доза 0.5 г (1 прием — 0.3 г, последующие 2 — по 0.1 г с интервалом 6 ч) или 0.1 г/сут до полного излечения (у женщин) или по 0.1 г 2 раза в день в течение 7 дней (у мужчин); при осложненных формах гонореи курсовая доза — 0.8-0.9 г, которую распределяют на 6-7 приемов (0.3 г — 1 прием, затем с интервалом 6 ч на 5-6 последующих).

При лечении сифилиса — по 0.3 г/сут в течение не менее 10 дней (внутрь или в/в).

При неосложненных инфекциях мочеиспускательного канала, шейки матки и прямой кишки, вызванных *Chlamydia trachomatis*, назначают по 0.1 г 2 раза в сутки в течение не менее 7 дней.

Инфекции мужских половых органов — по 0.1 г 2 раза в сутки в течение 4 нед.

Лечение малярии, устойчивой к хлорохину, — 0.2 г/сут в течение 7 дней (в сочетании с шизонтоцидными ЛС — хинином); профилактика малярии — 0.1 г 1 раз в сутки за 1-2 дня до поездки, затем ежедневно во время поездки и в течение 4 нед после возвращения; детям, старше 8 лет — 0.002 г/кг 1 раз в сутки.

Диарея «путешественников» (профилактика) — 0.2 г в первый день поездки (за 1 прием или по 0.1 г 2 раза в сутки), далее по 0.1 г 1 раз в сутки в течение всего пребывания в регионе (не более 3 нед).

Лечение лептоспироза — 0.1 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней; профилактика лептоспироза — 0.2 г 1 раз в неделю в течение пребывания в неблагополучном районе и 0.2 г в конце поездки.

Профилактика инфекций после медицинского аборта — 0.1 г за 1 ч до аборта и 0.2 г — через 30 мин после.

При утренней сыпи — 0.1 г в день, курс — 6-12 нед.

Максимальные суточные дозы для взрослых — до 0.3 г/сут или до 0.6 г/сут в течение 5 дней при тяжелых гонококковых инфекциях.

У детей 9-12 лет с массой тела до 45 кг средняя суточная доза — 0.004 г/кг в первый день, далее — по 2 мг/кг в день (в 1-2 приема). При тяжелом течении инфекций назначается каждые 12 ч по 4 мг/кг.

При наличии тяжелой печеночной недостаточности требуется снижение суточной дозы доксициклина, поскольку при этом проис-

ходит постепенное накопление его в организме (риск гепатотоксического действия).

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: доброкачественное повышение внутричерепного давления (снижение аппетита, рвота, головная боль, отек диска зрительного нерва), токсическое действие на ЦНС (головокружение или неустойчивость).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, запоры или диарея, глоссит, дисфагия, эзофагит (в т. ч. эрозивный), гастрит, изъязвление желудка и двенадцатиперстной кишки, энтероколит (за счет пролиферации резистентных штаммов стафилококков).

Аллергические реакции: макулопапулезная сыпь, кожный зуд, гиперемия кожи, ангионевротический отек, анафилактикоидные реакции, лекарственная красная волчанка.

Со стороны органов кроветворения: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия.

Прочие: фотосенсибилизация, суперинфекция; устойчивое изменение цвета зубной эмали, воспаление в аногенитальной зоне промежности.

Кандидоз (вагинит, глоссит, стоматит, проктит), дисбактериоз.

Взаимодействие. Абсорбцию снижают антациды, содержащие Al^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , препараты Fe, натрия гидрокарбонат, Mg^{2+} содержащие слабительные, холестирамин и колестипол, поэтому их применение должно быть разделено интервалом в 3 ч.

В связи с подавлением кишечной микрофлоры снижает протромбиновый индекс, что требует коррекции дозы непрямых антикоагулянтов.

При сочетании с бактерицидными антибиотиками, нарушающими синтез клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины), эффективность последних снижается.

Снижает надежность контрацепции и повышает частоту кровотечений «прорыва» на фоне приема эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов.

Этанол, барбитураты, рифампицин, карбамазепин, фенитоин и другие стимуляторы микросомального окисления, ускоряя метаболизм доксициклина, снижают его концентрацию в плазме.

Одновременное применение ретинола способствует повышению внутричерепного давления.

Особые указания. Для предотвращения местнораздражающего действия (эзофагит, гастрит, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ) рекомендуется прием в дневные часы с большим количеством жидкости, пищей или молоком.

В связи с возможным развитием фотосенсибилизации необходимо ограничение инсоляции во время лечения и в течение 4-5 дней после него.

При длительном использовании необходим периодический контроль печени, органов кроветворения.

Может маскировать проявления сифилиса, в связи с чем при возможности микст-инфекции необходимо ежемесячное проведение серологического анализа на протяжении 4 мес.

Все тетрациклины образуют стойкие комплексы с Ca^{2+} в любой костнообразующей ткани. В связи с этим прием в период развития зубов может стать причиной долговременного окрашивания зубов в желто-серо-коричневый цвет, а также гипоплазии эмали.

Во время инфузии растворов следует защищать от света (солнечного и искусственного), его нельзя вводить одновременно с другими ЛС.

Возможно ложное повышение уровня катехоламинов в моче при их определении флюоресцентным методом. При исследовании биоптата щитовидной железы у пациентов, длительно получавших доксициклин, возможно темно-коричневое прокрашивание ткани в микропрепаратах без нарушения ее функции.

В эксперименте установлено, что доксициклин может оказывать токсическое действие на развитие плода — задержка развития скелета. Блокирует металлопротеазы (ферменты, катализирующие деградацию коллагена и протеогликанов) в хряще, приводит к уменьшению поражений при деформирующем остеоартрозе.

При увеличении дозы выше 4 г фармакокинетика доксициклина не зависит от дозы и концентрации в крови не возрастает.

В качестве препарата «первого» ряда назначается пациентам до 65 лет при обострении хронического бронхита (в т. ч. на фоне бронхиальной астмы) без сопутствующих заболеваний (эти обострения часто вызваны *Haemophilus influenzae*). Эффективен при обострении бронхолегочной инфекции (обычно стафилококковой этиологии) у пациентов с муковисцидозом, хламидийным артритом, гранулоцитарным эрлихиозом. У пожилых пациентов используется для лечения острых простатитов и мочевой инфекции, вызванной *Escherichia coli*. В сочетании с хинином высокоэффективен при лечении малярии.

☞ ДОКСОРУБИЦИН

Фарм. группа: противоопухолевое средство — антибиотик.

Синонимы: Адрибластин быстрорастворимый; Доксодем; Доксорубифер; Доксорубицин; Доксорубицин-Лэнс; Доксорубицин-Тева; Доксорубицин-Эбеве; Доксорубицина гидрохлорид; Растоцин.

Формы выпуска. Парентерально и местно: концентрат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения 2 мг/мл, лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутривенного введения 10, 50 мг.

Химическое название. (8S-цис)-10-(3-амино-2, 3, 6-тридезоксикальфурил)-L-ликогексо-пиранозил)окси-7, 8, 9, 10 -тетра-гидро-6, 8, 11-тригидрокси-8-(гидроксиллацетил)-1-метокси-5, 12-нафтацендион (в виде гидрохлорида).

Фармакологическое действие. Противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда. Оказывает антимитотическое и антипролиферативное действие. Механизм действия заключается во взаимодействии с ДНК, образовании свободных радикалов и прямом воздействии на мембраны клеток с подавлением синтеза нуклеиновых кислот. Клетки чувствительны к препарату в S- и G₂-фазах.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая, распределение — относительно равномерное. Через ГЭБ не проходит. Объем распределения при C_{ss} — 20-30 л/кг. Связь с белками плазмы — 74-76 %. Метаболизируется в печени (в течение 1 ч) с образованием активного метаболита доксорубицинола. Ферментативное восстановление доксорубицинола под действием оксидазы, редуктаз и дегидрогеназ приводит к образованию свободных радикалов, что может способствовать проявлению кардиотоксического действия. После в/в введения быстро исчезает из крови, концентрируясь в печени, почках, миокарде, селезенке, легких. T_{1/2} — 20-48 ч для доксорубицинола и доксорубицинола. Выведение: с желчью — 40 % в неизменном виде в течение 5 дней, с мочой — 5-12 % доксорубицинола и его метаболитов в течение 5 дней.

Показания. Саркома мягких тканей, остеогенная саркома, саркома Юинга, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак щитовидной железы, злокачественная тимома, рак пищевода, гепатобластома, первичный гепатоцеллюлярный рак, рак желудка, рак поджелудочной железы, карциноид, рак мочевого пузыря (лечение и профилактика рецидивов после оперативного вмешательства), герминогенная опухоль яичника, рак яичников, трофобластические опухоли, опухоль Вильмса, нейробластома, рак эндометрия, рак шейки матки, рак предстательной железы, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь, лимфогранулематоз, неходжкинская лимфома, саркома Капоши при СПИДе, рак надпочечников, ретинобластома.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим компонентам препарата, а также к другим антрациклинам и антрацендионам), беременность, период лактации.

Введение в мочевой пузырь: инвазивные опухоли с пенетрацией в стенку мочевого пузыря, инфекции и воспаление мочевого пузыря и мочевыводящих путей.

С осторожностью. Угнетение костномозгового кроветворения (в т. ч. инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, предшествующая химио- или лучевая терапия), паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы — риск развития тяжелого генерализованного заболевания (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным): простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый); подагра (в т. ч. в анамнезе), уратный нефроуролитиаз (в т. ч. в анамнезе), заболевания сердца (кардиотоксичное действие может отмечаться при более низких суммарных дозах), печеночная недостаточность.

Режим дозирования. В/в (струйно в течение 3-5 мин — лучше через трубку системы для в/в введения во время капельного введения 5 % декстрозы или 0.9 % раствора NaCl), в/а, внутрь мочевого пузыря. Взрослым, в/в — по 60-75 мг/кв.м 1 раз в 3-4 нед; или 25-30 мг/кв. м/сут в течение 2-3 дней подряд каждые 3-4 нед; или 20 мг/кв. м 1 раз в неделю в течение 3-4 нед. Цикловую дозу можно разделить на несколько введений (например, вводить в течение первых 3 дней подряд или в 1-й и в 8-й день цикла). Для уменьшения токсического действия доксорубина, особенно кардиотоксичности, применяется еженедельный режим введения в дозе 10-20 мг/кв. м.

При использовании в комбинации с другими ЛС, применяемыми в химиотерапии опухолей, — 40-60 мг/кв.м каждые 3-4 нед. Суммарная доза доксорубина не должна превышать 550 мг/кв. м.

Детям вводят в/в в дозе 30 мг/кв. м/сут в течение 3 дней каждые 4 нед.

Больным с гепатоцеллюлярным раком для обеспечения интенсивного местного воздействия при одновременном уменьшении общего токсического действия доксорубина может вводиться в главную печеночную артерию в дозе 30-150 мг/кв. м с интервалом от 3 нед до 3 мес. Более высокие дозы следует применять только в тех случаях, когда одновременно осуществляется экстракорпоральное выведение препарата (поскольку этот метод потенциально опасен и при его использовании может произойти распространенный некроз ткани, в/а введение могут осуществлять только врачи, в совершенстве владеющие данной методикой).

В мочевой пузырь вводятся 30-50 мг с интервалом от 1 нед до 1 мес. Общая суммарная доза препарата не должна превышать 500-550 мг/кв. м поверхности тела. Рекомендуемая концентрация раствора (используется вода для инъекций или 0.9 % раствор NaCl) — 1 мг/мл. После завершения инстилляций, для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую оболочку мочевого пузыря, пациенты должны переворачиваться с боку на бок каждые 15 мин. Препарат должен находиться в мочевом пузыре в течение 1-2 ч, после чего больной должен его опорожнить. Во избежание чрезмерного разбавления препарата мочой пациентам следует воздерживаться от приема жидкости в течение 12 ч перед инстилляцией. Системная абсорбция доксорубина при инстиляции в мочевой пузырь очень низка. При проявлениях местного токсического действия (химический цистит, который может проявляться дизурией, полиурией, никтурией, болезненным мочеиспусканием, гематурией, дискомфортом в области мочевого пузыря, некрозом стенки мочевого пузыря) дозу, предназначенную для инстиляции, следует дополнительно растворить в 50-100 мл 0.9 % раствора NaCl. Особое внимание следует уделить проблемам, связанным с катетеризацией (например, при обструкции мочеиспускательного канала, обусловленной массивными внутривезикулярными опухолями). Особый режим дозирования. Нарушение функции печени: у пациентов с гипербилирубинемией доза доксорубина должна быть уменьшена в соответствии с показателями уровня общего билирубина: на 50 % при концентрации билирубина в сыворотке крови 12-30 мг/л и на 75 % — выше 30 мг/л.

Другие специальные группы пациентов: рекомендуется назначение более низких доз или увеличение интервалов между циклами у пациентов, которые ранее получали массивную противоопухолевую терапию, а также у детей, пациентов пожилого возраста, пациентов с ожирением (если масса тела составляет более 130 % от «идеальной», отмечается снижение системного клиренса доксорубина) и у пациентов с опухолевой инфильтрацией костного мозга.

У больных, получавших ранее лучевую терапию на область легких и средостения или лечившихся другими кардиотоксичными ЛС, суммарная доза доксорубина не должна быть более 400 мг/кв. м.

Побочные эффекты. Со стороны органов кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения (самый низкий уровень лейкоцитов отмечается через 10-14 сут после введения и восстанавливается в течение 21 сут после введения), анемия.

Со стороны ССС: аритмии (в т. ч. угрожающие жизни во время введения или в течение нескольких часов после него), развитие или усугубление СН, КМП (сопровождается стойким снижением волтажа комплекса QRS, удлинением систолического интервала и снижением УОК). Кардиотоксичное действие проявляется обычно в течение 1-6 мес после начала лечения.

Со стороны пищеварительной системы: стоматит или эзофагит (через 5-10 сут после введения), рвота, тошнота, снижение аппетита, диарея; воспаление слизистой оболочки, изъязвление и некроз толстой кишки (у пациентов с острым миелобластным лейкозом на фоне 3-дневного курса доксорубина в комбинации с цитарабином).

Со стороны нервной системы: периферическая невропатия (при в/а введении доксорубина, обычно в комбинации с цисплатином); судороги и кома (в комбинации с цисплатином или винкристином).

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, лихорадка, озноб, анафилактические реакции.

Прочие: гиперурикемия или нефропатия, связанная с повышенным образованием мочевой кислоты, гиперпигментация кожи (подшв. ладоней) и ногтей, рецидив лучевой эритемы (в случае предшествующей лучевой терапии), конъюнктивит, слезотечение, алоpecia, инфекции, «прилив» крови к коже лица (при быстром в/в введении).

Местные реакции: при экстравазации — некроз подкожной клетчатки, флебосклероз; при внутривенном введении — цистит, окрашивание мочи в красный цвет.

Передозировка. Симптомы: тяжелая миелосупрессия (преимущественно лейкопения и тромбоцитопения), токсические эффекты со стороны ЖКТ, острая кардиотоксичность. Антидот к доксорубину не известен, проводится симптоматическая терапия.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с гепарином, дексаметазоном, фторурацилом, гидрокортизоном, натрия сукцинатом, аминофиллином, цефалотином, другими противоопухолевыми ЛС.

Повышает риск развития геморрагического цистита, вызываемого циклофосфамидом.

Урикозурические противоподагрические ЛС увеличивают риск развития нефропатии, поэтому предпочтительным препаратом для предотвращения или устранения связанной с использованием доксорубина гиперурикемии может быть аллопуринол.

При лечении гиперурикемии и подагры может потребоваться коррекция режима дозирования противоподагрических ЛС в результате повышения концентрации мочевой кислоты на фоне лечения препаратом.

ЛС, вызывающие угнетение функции костного мозга, лучевая терапия — аддитивное угнетение функции костного мозга.

Даунорубин, циклофосфамид, дактиномицин, митомицин, облучение области средостения повышают риск развития кардиотоксического действия; рекомендуемая доза доксорубина — не более 400 мг/кв. м. Применение доксорубина у больных, получавших полные кумулятивные дозы даунорубина или доксорубина (в анамнезе), не рекомендуется.

Стрептозоцин увеличивает $T_{1/2}$ доксорубина.

Гепатотоксичные ЛС, ухудшая функцию печени, могут приводить к повышению токсичности доксорубина.

При одновременном приеме с живыми вирусными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител в организме больного в ответ на введение вакцины, поэтому интервал между прекращением применения препарата и вакцинацией варьирует от 3 мес до 1 года.

Особые указания. В период лечения необходимо проводить регулярный контроль картины периферической крови, печени, ЭКГ, ЭхоКГ. При числе лейкоцитов менее 3.3-3.5 тыс./мкл и тромбоцитов менее 100-149 тыс./мкл дозу уменьшают на 50 %. Повторный курс можно начинать после нормализации клеточного состава крови. Если содержание билирубина повышено в 2-3 раза, то дозу уменьшают на 50-75 % соответственно.

Риск развития СН оценивают в 1-2 % при общей кумулятивной дозе 300 мг/кв. м, 3-5 % — при дозе 400 мг/кв. м, 5-8 % — при дозе 450 мг/кв. м и 6-20 % — при дозе 500 мг/кв. м.

При экстрavasации необходимо немедленно удалить инъекционную иглу, обколоть раствором гидрокортизона в дозе 100 мг, оросить хлорэтилом или положить лед, затем наложить спиртовую повязку. При появлении признаков кардиотоксичности лечение немедленно прекращают. Кардиотоксичное действие более часто у пациентов, получающих общую дозу более 550 мг/кв. м (400 мг/кв. м у пациентов, которым ранее облучали область грудной клетки или которые получили кардиотоксичные ЛС), у пациентов с заболеванием сердца или облучением области средостения в анамнезе, а также у детей в возрасте до 2 лет и у пожилых пациентов.

По возможности следует избегать введения в вены над суставами или в вены конечностей с нарушенным венозным или лимфатическим дренированием.

Развитие нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты, у больных лейкозом или лимфомой можно предотвратить путем адекватного потребления жидкости и в некоторых случаях применением аллопуринола. При гиперурикемии может быть необходимо подщелачивание мочи.

Больных с развившейся лейкопенией следует тщательно наблюдать для выявления признаков возникновения инфекции.

При остром лейкозе доксорубин можно применять, несмотря на наличие тромбоцитопении и кровотечений; в некоторых случаях в процессе лечения происходило прекращение кровотечения и повышение числа тромбоцитов, в других случаях целесообразны переливания тромбоцитов.

Отказ от иммунизации, если она не одобрена врачом в интервале от 3 мес до 1 года после приема препарата; другим членам семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита; избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.

Зинерит

Фарм. группа: антибиотик комбинированный.

Состав: цинка ацетата дигидрат 389 мг, эритромицин 1302 мг.

Формы выпуска. *Наружно:* порошок для приготовления раствора для наружного применения.

Фармакологическое действие. Антибактериальный препарат для местного применения. Оказывает также противовоспалительное и комедонолитическое действие. Эритромицин действует бактериостатически на микроорганизмы, вызывающие угревую сыпь: *Propionibacterium acne* и *Streptococcus epidermidis*. Zn^{2+} уменьшает выработку секрета сальных желез.

Показания. Угревая сыпь (при неэффективности общегигиенических и косметических средств).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Наружно. С помощью прилагаемого аппликатора наносить тонким слоем на весь пораженный участок кожи 2 раза в сутки: утром (до нанесения макияжа) и вечером (после умывания), наклонив флакон с приготовленным раствором вниз, с легким нажимом. Разовая доза — 0.5 мл приготовленного раствора. После высыхания раствор становится невидимым. Продолжительность лечения — 10-12 нед.

Побочные эффекты. Жжение, раздражение, сухость кожи в месте нанесения препарата.

Особые указания. Может возникнуть перекрестная резистентность к другим антибиотикам группы макролидов, линкомицину, клиндамицину. Необходимо избегать попадания препарата в глаза или на слизистую оболочку носа и рта, так как это может вызвать раздражение и ожог.

ИДАРУБИЦИН

Фарм. группа: противоопухолевое средство — антибиотик.

Синоним — Заведос.

Формы выпуска. *Внутрь*: капсулы 5, 10, 25 мг;

Парентерально: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 5 мг.

Химическое название. (7S-цис)-9-ацетил-7-[(3-амино-2, 3, 6-тридезоксид-альфа-L-лихсо-гексопиранозил)окси]-7, 8, 9, 10-тетрагидро-6, 9, 11-тригидрокси-5, 12-нафтацендион.

Фармакологическое действие. Противоопухолевое средство из группы антрациклиновых антибиотиков. Взаимодействует с топоизомеразой II, нарушает вторичную спирализацию ДНК и синтез нуклеиновых кислот.

Противоопухолевое действие сочетается с кардиотоксичным и миелосупрессивным эффектами. В опытах на экспериментальных моделях *in vitro* (включая бактериальные системы и культуры клеток млекопитающих) и *in vivo* (самки крыс) установлено наличие мутагенных и канцерогенных свойств идарубицина. В исследованиях на крысах выявлены эмбриотоксические и тератогенные свойства, в опытах на кроликах — эмбриотоксическое, но не тератогенное действие. В экспериментах на собаках идарубицин вызывал атрофию семенников с подавлением сперматогенеза и созревания сперматозоидов, приводящим к уменьшению числа зрелых сперматозоидов или их отсутствию.

Фармакокинетика. При приеме внутрь абсорбция — высокая. Биодоступность — 18-39%. $T_{C_{max}}$ после в/в введения — несколько минут, после перорального приема — 2-4 ч. C_{max} идарубицина и его активного метаболита идарубицинола в ядросодержащих клетках крови и костного мозга в 400 и 200 раз (соответственно) больше, чем в плазме. Связь с белками плазмы идарубицина — 97% и идарубицинола — 94%. Объем распределения — 2225 л.

Метаболизируется быстро и интенсивно (в печени и вне нее) с образованием основного метаболита — идарубицинола, по активности не отличающегося от идарубицина. $T_{1/2}$ после приема внутрь идарубицина — 10-35 ч (в среднем 22 ч), активного метаболита идарубицинола — в 2 раза больше (33-60 ч), $T_{1/2}$ после в/в введения 11-25 ч и 41-69 ч соответственно.

Выводится в виде идарубицинола почками (менее 5%) и с желчью.

Показания. Миелобластный лейкоз, острый нелимфобластный лейкоз (у взрослых), острый лимфобластный лейкоз (у взрослых и детей в составе комбинированной терапии), рак легких (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим антрациклинам), беременность, период лактации.

С осторожностью. Миелосупрессия — лейкопения, тромбоцитопения (в анамнезе, в т. ч. обусловленная химио- и лучевой терапией), миокардит, инфаркт миокарда, аритмии, острые инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы (в т. ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай), подагра или уратный нефроуролитиаз (в анамнезе), печеночная и/или почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 60 лет).

Режим дозирования. Внутрь, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды, при остром нелимфобластном лейкозе взрослым — 30 мг/кв. м/сут ежедневно в течение 3 дней в виде монотерапии или 15-30 мг/кв. м ежедневно в течение 3 дней в комбинации с другими противоопухолевыми ЛС.

В/в. При остром нелимфобластном лейкозе для взрослых — 12 мг/кв. м поверхности тела в течение 3-5 дней (в сочетании с citarabiном); в виде монотерапии или в сочетании с другими ЛС — 8 мг/кв. м в течение 5 дней.

При остром лимфобластном лейкозе взрослым — 12 мг/кв. м, детям — 10 мг/кв. м, вводят ежедневно в течение 3 дней.

Для приготовления раствора 5 мг препарата растворить в 5 мл воды для инъекций. Вводят струйно (очень медленно) вместе с 0.9 % раствором NaCl в течение 5-10 мин.

Побочные эффекты. Со стороны органов кроветворения: миелосупрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия).

Со стороны ССС: ХСН, аритмии, КМП.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, эзофагит, стоматит, мукозит, спазмы в желудке, диарея, повышение активности «печеночных» трансаминаз, редко — энтероколит с перфорацией.

Со стороны почек: нефропатия, обусловленная повышенным образованием мочевой кислоты.

Аллергические реакции: шелушение кожи, кожная сыпь, крапивница, эритематозные высыпания (чаще у больных, получавших лучевую терапию).

Местные реакции: некроз тканей в месте в/в введения.

Прочие: иммунодепрессия, гиперурикемия, алоpecia.

Передозировка. Симптомы: проявления острой кардиотоксичности (аритмии, с возможным летальным исходом) в первые 24 ч. Тяжелая миелодепрессия (в течение 1-2 нед).

Лечение: симптоматическое, при необходимости — переливание крови, тромбоцитарной массы, назначение антибиотиков. Диализ малоэффективен.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с любыми щелочными растворами (разрушение идарубицина), с гепарином (образование осадка).

ЛС с кардиотоксическими и миелотоксическими эффектами взаимно усиливают побочные действия.

При совместном применении с урикозурическими ЛС повышается риск развития нефропатии.

Особые указания. Лечение проводится специалистами в области химиотерапии под контролем картины крови, функции печени и почек, ЭКГ.

При выборе режима дозирования необходимо учитывать гематологический статус и дозы других цитостатических ЛС.

В процессе лечения возможно окрашивание мочи в красный цвет.

Не следует назначать больным с ХСН в анамнезе, если риск лечения не оправдывается успешными результатами.

Персонал, работающий с препаратом, должен пользоваться защитной одеждой.

Облучение области средостения может увеличить риск развития кардиотоксичности.

Необходим отказ от иммунизации (если она не одобрена врачом в интервале от 3 мес до 1 года после приема препарата); другим членам семьи, проживающим с больным, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита, а также избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.

У больных старше 60 лет увеличивается частота возникновения кардиотоксического эффекта.

▣ ИЗОКОНАЗОЛ

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Гино-травоген овулум; Травоген.

Формы выпуска. *Наружно:* крем для наружного применения 1 %;

Вагинально: суппозитории вагинальные 0.6 г.

Химическое название. 1-[2, 4-дихлор-бета-[2, 6-дихлорбензол)окси]-фенетил]имидазол.

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство, активно в отношении дерматофитов, дрожжеподобных и плесневых грибов, возбудителя эритразмы, а также ряда грамположительных бактерий (стафилококки, микрококки, стрептококки). Подавляет синтез эргостерола и изменяет состав мембраны микробной клетки.

Показания. Дерматомикозы: трихофития, эпидермофития, микроспория, кандидоз, поражения, вызванные плесневыми грибами.

Инфекционно-воспалительные заболевания влагалища.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Наружно. Крем наносят на пораженные участки кожи 1 раз в сутки. При поражении пальцев рук и ног рекомендуется накладывать марлевую повязку с изоконазолом. Курс лечения — не менее 4 нед, при застарелых инфекциях — длительнее.

Интравагинально, суппозиторий вводят глубоко во влагалище в положении «лежа» 1 раз в сутки, вечером, курс лечения — 3 дня.

Побочные эффекты. Раздражение, жжение, аллергические реакции.

Особые указания. Следует избегать попадания в глаза. Вагинальные шарики не применяют в период менструации.

▣ ИЗОНИАЗИД

Фарм. группа: противотуберкулезное средство.

Синонимы: Изозид 200; Изониазид; Изониазид-АКОС; Изониазид-Дарница; Изониазид-Н. С.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 100, 150, 200, 300 мг;

Парентерально: раствор для внутривенного введения 100 мг/мл, раствор для инъекций 0.5 мг, 10 %, 100 мг/мл.

Химическое название. Изоникотиновой кислоты гидразид или 4-пиридинкарбонистой кислоты гидразид.

Описание. Кристаллический порошок красновато-коричневого цвета. Мало растворим в воде, хорошо — в хлороформе, этилацетате и метаноле.

Фармакологическое действие. Противотуберкулезное средство; действует бактерицидно, угнетает синтез миколиевых кислот, являю-

шихся важнейшим компонентом клеточной стенки микобактерий. Особенно активен в отношении быстроразмножающихся микроорганизмов (в т. ч. расплощенных внутриклеточно).

Фармакокинетика. Изониазид быстро и полно абсорбируется при приеме внутрь, пища снижает абсорбцию и биодоступность. На показатель биодоступности большое влияние имеет эффект «первого прохождения» через печень. $T_{C_{max}}$ — 1-2 ч, C_{max} после приема внутрь однократной дозы 300 мг — 3-7 мкг/мл. Связь с белками незначительная — до 10 %. Объем распределения — 0.57-0.76 л/кг. Хорошо распределяется по всему организму, проникая во все ткани и жидкости, включая цереброспинальную, плевральную, асцитическую; высокие концентрации создаются в легочной ткани, почках, печени, мышцах, слюне и мокроте. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Подвергается метаболизму в печени путем ацетилирования с образованием неактивных продуктов. В печени ацетилируется N-ацетилтрансферазой с образованием N-ацетилизониазида, который затем превращается в изоникотиновую кислоту и моноацетилгидразин, оказывающий гепатотоксическое действие путем образования смешанной оксидазной системой цитохрома P-450 при N-гидроксилировании активного промежуточного метаболита. Скорость ацетилирования генетически детерминирована; у людей с медленным ацетилированием мало N-ацетилтрансферазы. Является ингибитором ферментной системы CYP_{2C9} и CYP_{3A2}E1 в печени. $T_{1/2}$ для «быстрых ацетилаторов» — 0.5-1.6 ч; для «медленных» — 2-5 ч. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ может возрастать до 6.7 ч. $T_{1/2}$ для детей в возрасте от 1.5 до 15 лет — 2.3-4.9 ч, а у новорожденных — 7.8-19.8 ч (что объясняется несовершенством процессов ацетилирования у новорожденных). Несмотря на то, что показатель $T_{1/2}$ значительно варьирует в зависимости от индивидуальной интенсивности процессов ацетилирования, среднее значение $T_{1/2}$ составляет 3 ч (прием внутрь 600 мг) и 5.1 ч (900 мг). При повторных назначениях $T_{1/2}$ укорачивается до 2-3 ч.

Выводится в основном почками: в течение 24 ч выводится 75-95 % препарата, в основном в форме неактивных метаболитов — N-ацетилизониазида и изоникотиновой кислоты. При этом у «быстрых ацетилаторов» содержание N-ацетилизониазида составляет 93 %, а у «медленных» — не более 63 %. Небольшие количества выводятся с фекалиями. Препарат удаляется из крови во время гемодиализа; 5 ч гемодиализ позволяет удалить из крови до 73 % препарата.

Показания. Туберкулез (любой локализации, у взрослых и детей, лечение и профилактика, в составе комбинированной терапии).

Противопоказания. Гиперчувствительность, лекарственный гепатит и печеночная недостаточность (на фоне предшествующего лечения изониазида), заболевания печени в стадии обострения.

С осторожностью. Алкоголизм, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, судорожные припадки, беременность (не назначать в дозе выше 10 мг/кг), декомпенсированные заболевания ССС (ХСН, стенокардия, артериальная гипертензия), гипотиреоз.

Режим дозирования. Внутрь, после еды, по 600-900 мг/сут в 1-3 приема, максимальная разовая доза — 600 мг, суточная — 900 мг; детям — по 5-15 мг/кг/сут, кратность приема — 1-2 раза в сутки, максимальная доза — 500 мг/сут.

В/м — по 5-12 мг/кг, 1-2 раза в сутки в течение 2-6 мес.

В/в (в течение 30-60 с) — по 10-15 мг/кг/сут в виде 10 % раствора; курс — 30-150 вливаний. После введения необходимо соблюдать постельный режим в течение 1-1.5 ч.

С целью профилактики — внутрь, по 5-10 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 мес или в/м — до 300 мг 1 раз в сутки.

В период беременности и при тяжелой форме легочно-сердечной недостаточности, выраженном атеросклерозе, ИБС и артериальной гипертензии не следует назначать в дозах больше 10 мг/кг.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко — необычайная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.

Со стороны ССС: сердцебиение, стенокардия, повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, токсический гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.

Местные реакции: раздражение в месте инъекции.

Прочие: очень редко — гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

Передозировка. Симптомы: головокружение, дизартрия, вялость, дезориентация, гиперрефлексия, периферическая полиневропатия, нарушение функции печени, метаболический ацидоз, гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, судороги (через 1-3 ч после применения препарата), кома.

Лечение: периферическая полиневропатия (витамины В₆, В₁, В₁₂, АТФ, глютаминовая кислота, никотинамид, массаж, физиотерапевтические процедуры); судороги (в/м витамин В₆ — 200-250 мг, в/в 40 % раствор декстрозы — 20 мл, в/м 25 % раствор магния сульфата — 10 мл, диазепам); нарушение функции печени (метионин, липамид, АТФ, витамин В₁₂).

Взаимодействие. При комбинировании с парацетамолом возрастает гепатото- и нефротоксичность; изониазид индуцирует систему цитохрома Р-450, в результате чего возрастает метаболизм парацетамола до токсичных продуктов.

Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм.

Снижает метаболизм теофиллина, что может привести к повышению его концентрации в крови.

Снижает метаболические превращения и повышает концентрацию в крови алфентанила.

Циклосерин и дисульфирам усиливают неблагоприятные центральные эффекты изониазида.

Повышает гепатотоксичность рифампина.

Сочетание с пиридоксином снижает опасность развития периферических невритов.

С осторожностью следует комбинировать с потенциально нейро-, гепато- и нефротоксичными ЛС из-за опасности усиления побочного действия.

Усиливает действие производных кумарина и индандиона, бензодиазепинов, карбамазепина, теофиллина, поскольку снижает их метаболизм за счет активации системы цитохрома Р-450.

ГКС ускоряют метаболизм в печени и снижают активные концентрации в крови.

Подавляет метаболизм фенитоина, что приводит к повышению его концентрации в крови и усилению токсического эффекта (может потребоваться коррекция режима дозирования фенитоина, особенно у больных с медленным ацетилированием изониазида).

Антацидные ЛС (особенно A^{13+} содержащие) замедляют всасывание и снижают концентрацию изониазида в крови (антациды следует принимать не ранее чем через 1 ч после приема изониазида).

При одновременном применении с энфлураном изониазид может увеличивать образование неорганического фтористого метаболита, обладающего нефротоксичным действием.

Снижает концентрацию кетоконазола в крови.

Особые указания. Для замедления развития микробной устойчивости назначают совместно с другими противотуберкулезными ЛС.

В связи с разной скоростью метаболизма перед применением изониазида целесообразно определять скорость его инактивации (по динамике содержания в крови и моче). При быстрой инактивации изониазид применяют в более высоких дозах.

При риске развития периферического неврита (пациентам старше 65 лет, больным сахарным диабетом, беременным женщинам, больным с ХПН, больным алкоголизмом, при нарушении питания, сопутствующей противосудорожной терапии) рекомендуется назначение 10-25 мг/сут пиридоксина.

Во время лечения следует избегать употребления сыра (особенно швейцарского или чеширского), рыбы (особенно тунца, сардинеллы, скипджека), поскольку при одновременном употреблении их с изониазидом возможно возникновение реакций (гиперемия кожи, зуд, ощущение жара или холода, сердцебиение, повышенное потоотделение, озноб, головная боль, головокружение), связанных с подавлением активности MAO и диаминооксидазы и приводящих к нарушению метаболизма тирамина и гистамина, содержащихся в рыбе и сыре.

Следует иметь в виду, что изониазид может вызывать гипергликемию с вторичной глюкозурией; тесты с восстановлением Cu^{2+} могут быть ложноположительными, а на ферментные тесты на глюкозу препарат не влияет.

Лабораторные показатели — АЛТ, АСТ, концентрация билирубина в сыворотке крови могут транзиторно повышаться без клинических проявлений.

При появлении признаков токсического гепатита препарат отменяют.

▣ **ИЗОНИАЗИД + ПИРАЗИНАМИД**

Фарм. группа: противотуберкулезное комбинированное средство.

Синоним — Фтизопирам.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 150 мг + 0,5 г.

Фармакологическое действие. Противотуберкулезное комбинированное средство. Изониазид — противотуберкулезное средство; действует бактерицидно, угнетает синтез миколиевых кислот, являющихся важнейшим компонентом клеточной стенки микобактерий, в результате чего угнетается синтез ДНК микробной клетки.

Пиразинамид — противотуберкулезный препарат, действует бактерицидно на внутриклеточно расположенные микобактерии, хорошо

проникает в очаги туберкулезного поражения. Более эффективен в кислой среде.

Показания. Туберкулез (любой локализации, у взрослых и детей, лечение и профилактика, в составе комбинированной терапии).

Противопоказания. Гиперчувствительность, эпилепсия, эпилептический синдром, бронхиальная астма, псориаз, ХПН, гепатит, цирроз печени, гиперурикемия, острая подагра; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; микседема, беременность, лактация.

Режим дозирования. Внутрь, после еды, 1 раз в сутки (из расчета 5-10 мг/кг изониазида). Курс лечения в период интенсивной терапии — 3-4 мес ежедневно, затем через день.

Побочные эффекты. Изониазид. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко — необычайная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.

Со стороны ССС: сердцебиение, стенокардия, повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, токсический гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.

Прочие: очень редко — гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

Пиразинамид. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, «металлический» привкус во рту, нарушение функции печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени); обострение пептической язвы.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессии; в отдельных случаях — галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного Fe.

Передозировка. Изониазид. Симптомы: головокружение, дизартрия, вялость, дезориентация, гиперрефлексия, периферическая полиневропатия, нарушение функции печени, метаболический ацидоз, гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, судороги (через 1-3 ч после применения препарата), кома.

Лечение: периферическая полиневропатия (витамины B₆, B₁, B₁₂, АТФ, глютаминовая кислота, никотинамид, массаж, физиотерапевтические процедуры); судороги (в/м витамин B₆ — 200-250 мг, в/в 40 % раствор декстрозы — 20 мл, в/м 25 % раствор магния сульфата — 10 мл, диазепам); нарушение функции печени (метионин, липамид, АТФ, витамин B₁₂).

Пиразинамид. Симптомы: нарушение функции печени, усиление выраженности побочных эффектов со стороны ЦНС.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие. Замедляет метаболизм фенитоина, карбамазепина, вальпроата.

Дисульфирам повышает риск развития психических расстройств.

Повышает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и снижает эффективность аллопуринола, колхицина, блокаторов канальцевой секреции и сульфипиразона.

Снижает концентрацию в крови кетоконазола и циклоспорина. Антагонисты уменьшают абсорбцию изониазида.

Снижает эффективность пероральных контрацептивных ЛС, глипизида, толбутамида, теофиллина, толазомида, тиамина; усиливает побочные действия фенитоина; подавляет выведение триазолама; снижает концентрацию Zn^{2+} в крови (увеличивает его выведение).

Особые указания. В период лечения необходимо воздерживаться от приема этанола.

При длительной терапии и у пациентов с нарушением функции печени необходимо регулярно контролировать общий анализ крови и показатели функции печени.

Для профилактики и лечения периферической невропатии, которая может развиваться на фоне терапии, дополнительно назначают пиридоксин (витамин B_6).

У пациентов с приступами подагры в анамнезе периодически контролируют концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови.

При назначении пациентам с гипопластической анемией учитывают влияние препарата на время свертывания крови.

При приеме в высоких дозах возможно развитие побочных реакций со стороны нервной системы (периферическая невропатия), что влияет на способность управления автомобилем и на работу со сложным оборудованием.

📖 **ИЗОНИАЗИД + РИФАМПИЦИН**

Фарм. группа: противотуберкулезное комбинированное средство.

Синонимы: Зукоск Плюс; Изо-Эремфат; Р-цинекс; Римактазид; Рифинаг; Тибинекс.

Формы выпуска. *Внутрь:* капсулы 300 мг + 450 мг, таблетки покрытые оболочкой 150 мг + 300 мг, 75, 100, 150 мг + 150 мг, 300 мг + 450 мг.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав; оказывает противотуберкулезное действие. Изониазид угнетает синтез миколиевых кислот, являющихся важнейшим компонентом клеточной стенки микобактерий. Обладает бактерицидной противотуберкулезной активностью. Рифампицин — бактерицидный антибиотик, тормозит синтез РНК. При данной комбинации устойчивость микобактерий развивается медленно.

Показания. Туберкулез (все формы).

Противопоказания. Гиперчувствительность, период лактации, печеночная недостаточность, беременность (I триместр), детский возраст (до 12 лет и с массой тела менее 45 кг).

С осторожностью. Беременность (II-III триместр), ХПН, заболевание печени (в т. ч. в анамнезе), хронический алкоголизм, пожилые и ослабленные больные.

Режим дозирования. Внутрь, по 1 таблетке в день, на протяжении всего курса кратковременной химиотерапии. Взрослым с массой тела

менее 50 кг — 450 мг (в пересчете на изониазид), при массе более 50 кг — максимально до 600 мг. Детям — 10-15 мг/сут.

При ХПН — 8 мг/кг (в пересчете на рифампицин).

Побочные эффекты. Изониазид. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко — необычайная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.

Со стороны ССС: сердцебиение, стенокардия, повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, токсический гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.

Прочие: очень редко — гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

Рифампицин. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит; повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, гипербилирубинемия, гепатит.

Аллергические реакции: крапивница, эозинофилия, ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгия, лихорадка.

Со стороны нервной системы: головная боль, снижение остроты зрения, атаксия, дезориентация.

Со стороны мочевыделительной системы: нефронекроз, интерстициальный нефрит.

Прочие: лейкопения, дисменорея, индукция порфирии, миастения, гиперурикемия, обострение подагры.

При нерегулярном приеме или при возобновлении лечения после перерыва, возможны гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия), кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность.

Передозировка. Изониазид. Симптомы: головокружение, дизартрия, вялость, дезориентация, гиперрефлексия, периферическая полиневропатия, нарушение функции печени, метаболический ацидоз, гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, судороги (через 1-3 ч после применения препарата), кома.

Лечение: периферическая полиневропатия (витамины В₆, В₁, В₁₂, АТФ, глутаминовая кислота, никотинамид, массаж, физиотерапевтические процедуры); судороги (в/м витамин В₆ — 200-250 мг, в/в 40 % раствор декстрозы — 20 мл, в/м 25 % раствор магния сульфата — 10 мл, диазепам); нарушение функции печени (метионин, липамид, АТФ, витамин В₁₂).

Рифампицин. Симптомы: отек легких, летаргия, спутанность сознания, судороги.

Лечение: симптоматическое; промывание желудка, назначение активированного угля; форсированный диурез.

Взаимодействие. Совместим со всеми противотуберкулезными ЛС (кроме циклосерина); вероятность побочных эффектов снижается при комбинировании с пиридоксином и глутаминовой кислотой.

Снижает эффекты пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, дизопирамида, хинидина, ГКС (рифампицин — индуктор микросомальных «печеночных» ферментов).

Изониазид повышает концентрацию фенитоина.

Рифампицин изменяет параметры выведения бромсульфалеина.

Особые указания. Рифампицин окрашивает кожу, мокроту, пот, кал, слезную жидкость, мочу, мягкие контактные линзы в оранжево-красный цвет.

При длительном применении показаны систематический контроль функции печени (не реже 1 раза в месяц), картины периферической крови, наблюдение офтальмолога.

При развитии стойких нарушений функции печени лечение прерывают и возобновляют после полной нормализации клинических и лабораторных показателей с низких начальных доз, с постепенным повышением.

В период лечения не применять бромсульфалеиновый тест (ложноположительные результаты). Не применять микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты, витамина В₁₂ в сыворотке крови. Следует воздерживаться от употребления этанола.

▣ ИЗОНИАЗИД + РИФАМПИЦИН + ПИРАЗИНАМИД&

Фарм. группа: противотуберкулезное комбинированное средство.

Синонимы: Зукоккс; Р-цинекс 3; Римкур; Рифатер; Трикоккс.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки покрытые оболочкой 50 мг + 120 мг + 300 мг, 150 мг + 225 мг + 0.75 г, таблеток набор 300 мг + 450 мг/0.75 г.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, оказывает антибактериальное и противотуберкулезное действие, активен в отношении популяции *Mycobacterium tuberculosis* на разных стадиях ее развития. Рифампицин — полусинтетический антибиотик, блокирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу, изониазид угнетает синтез миколиевых кислот клеточной стенки микобактерий туберкулеза. Рифампицин и изониазид активны в отношении быстрорастущих внеклеточных микроорганизмов, оказывают бактерицидное действие на внутриклеточных возбудителей. Рифампицин активен в отношении прерывисто-растущих форм *Micobacterium tuberculosis*. В низких концентрациях действует бактерицидно на микобактерии туберкулеза, возбудители бруцеллеза, легионеллеза, сыпного тифа, лепры, трахомы; в высоких концентрациях — на некоторые грамотрицательные микроорганизмы. При монотерапии развивается резистентность. Пиразинамид действует бактерицидно на внутриклеточные микобактерии, а также *Micobacterium tuberculosis* на разных стадиях ее развития, хорошо проникает в очаги туберкулезного поражения.

Показания. Туберкулез (любой локализации, в первый период интенсивного лечения).

Противопоказания. Гиперчувствительность, желтуха, острые заболевания печени различного генеза, легочно-сердечная недостаточность II-III ст.; гиперурикемия, подагра; пурпура; беременность (I триместр); период лактации; детский возраст.

С осторожностью. Заболевания печени, почек, хронический алкоголизм, у пожилых и ослабленных больных, беременность (II-III триместр).

Режим дозирования. Внутрь, за 1-2 ч до еды в один прием. Рифампицин: суточная доза — 3-4 таблетки. При необходимости она может быть разделена на 2 приема.

Рифампицин: масса тела менее 50 кг — 2 таблетки, 50-65 кг — 3 таблетки, 65 кг и более — 4 таблетки.

Рифатер: масса тела менее 40 кг — 3 таблетки, 40-49 кг — 4 таблетки, 50-64 кг — 5 таблеток, 65 и более — 6 таблеток.

Трикокс: масса тела менее 50 кг — 3 таблетки, более 50 кг — 4 таблетки. Детям 10-15 мг/кг/сут в пересчете на рифампицин, но не более 600 мг/сут. Курс лечения — 2 мес, с дальнейшим приемом комбинации изониазида и рифампицина или изониазида и этамбутола.

Побочные эффекты. Изониазид. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко — необычайная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.

Со стороны ССС: сердцебиение, стенокардия, повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, токсический гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.

Прочие: очень редко — гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

Рифампицин. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит; повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, гипербилирубинемия, гепатит.

Аллергические реакции: крапивница, эозинофилия, ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгия, лихорадка.

Со стороны нервной системы: головная боль, снижение остроты зрения, атаксия, дезориентация.

Со стороны мочевыделительной системы: нефронефроз, интерстициальный нефрит.

Прочие: лейкопения, дисменорея, индукция порфирии, миастения, гиперурикемия, обострение подагры.

При нерегулярном приеме или при возобновлении лечения после перерыва возможны гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия), кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность.

Пиразинамид. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, «металлический» привкус во рту, нарушение функции печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени); обострение пелтической язвы.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессии; в отдельных случаях — галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного Fe.

Передозировка. Изониазид. Симптомы: головокружение, дизартрия, вялость, дезориентация, гиперрефлексия, периферическая полиневропатия, нарушение функции печени, метаболический ацидоз,

гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, судороги (через 1-3 ч после применения препарата), кома.

Лечение: периферическая полиневропатия (витамины В₆, В₁, В₁₂, АТФ, глютаминовая кислота, никотинамид, массаж, физиотерапевтические процедуры); судороги (в/м витамин В₆ — 200-250 мг, в/в 40 % раствор декстрозы — 20 мл, в/м 25 % раствор магния сульфата — 10 мл, диазепам); нарушение функции печени (метионин, липамид, АТФ, витамин В₁₂).

Рифампицин. Симптомы: отек легких, летаргия, спутанность сознания, судороги.

Лечение: симптоматическое; промывание желудка, назначение активированного угля; форсированный диурез.

Пиразинамид. Симптомы: нарушение функции печени, усиление выраженности побочных эффектов со стороны ЦНС.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие. Антациды, опиаты, антихолинергические ЛС и кетоконазол снижают биодоступность рифампицина.

Изониазид и/или пиразинамид повышают частоту и тяжесть нарушений функции печени в комбинации с рифампицином у больных с заболеванием печени в анамнезе.

Препараты ПАСК, содержащие бентонит (алюминия гидросиликат), назначают спустя 4 ч после приема рифампицина. Рифампицин снижает активность пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмических ЛС (дизопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаинид), ГКС, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, β-адреноблокаторов, БМКК, эналаприла, циметидина. Рифампицин вызывает индукцию ферментных систем печени, ускоряет метаболизм.

Антациды уменьшают абсорбцию изониазида.

Изониазид повышает концентрацию фенитоина в крови, снижает эффективность пероральных комбинированных контрацептивных ЛС, глипизида, толбутамида, теофиллина, толазомида, тиамина; усиливает побочные действия фенитоина; подавляет выведение триазолама; снижает содержание Zn^{2+} в крови, увеличивает его выведение.

Рифампицин повышает скорость выведения бромсульфалеина.

Особые указания. Перед началом лечения и каждые 2-4 нед определяют содержание глутаматацетаттрансаминазы и глутаматоксалоацетаттрансаминазы.

Возможна комбинация с витамином В₆. При повышении активности «печеночных» трансаминаз препарат отменяют. Возобновляют лечение после нормализации показателей.

Пиразинамид ухудшает течение подагры и сахарного диабета, необходим контроль функции почек, мочевой кислоты. В случае стойкой гиперурикемии и обострения подагрического артрита лечение отменяют.

В период лечения не применяют микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в сыворотке крови.

В период лечения не следует применять бромсульфалеиновый тест (ложноположительные результаты).

При длительном приеме проводят контроль функции печени, почек, картины периферической крови и осмотр офтальмолога. Запрещается употребление этанола.

В процессе лечения рекомендуется дополнительный прием витамина D для профилактики нарушений обмена кальция и фосфора. При назначении в последние недели беременности возможно послеродовое кровотечение у матери и кровотечение у новорожденного (лечение: витамин К).

Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции. Рифампицин окрашивает кожу, мокроту, пот, кал, слезную жидкость, мочу, мягкие контактные линзы в оранжево-красный цвет.

▣ **ИЗОНИАЗИД + РИФАМПИЦИН + ПИРАЗИНАМИД + ЭТАМБУТОЛ**

Фарм. группа: противотуберкулезное комбинированное средство.

Синонимы: АКТ-4; Зукокс Е; Комбитуб; Майрин-П; Римстар 4-ФДС; Рукокс-4; Тетра-кокс; Форкокс.

Формы выпуска. Внутрь: таблетки покрытые оболочкой 75 мг + 150 мг + 400 мг + 275 мг, 150 мг + 225 мг + 0.75 г + 400 мг, 150 мг + 75 мг + 400 мг + 275 мг, таблеток и капсул набор, таблеток набор.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, оказывает антибактериальное, противотуберкулезное действие, активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* на разных стадиях развития. Комбинированное применение активных веществ, входящих в состав препарата, снижает риск развития резистентности, которая развивается при монотерапии.

Рифампицин — полусинтетический антибиотик, блокирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу.

Изониазид — противотуберкулезное средство, угнетает синтез миколевых кислот клеточной стенки микобактерий.

Пиразинамид — производное никотинамида, обладает высокой противотуберкулезной активностью, действие может быть как бактерицидным, так и бактериостатическим (зависит от концентрации и чувствительности возбудителя).

Этамбутол проникает в активно растущие клетки микобактерий, ингибируя синтез РНК, одного или более метаболитов, нарушает клеточный метаболизм, вызывает прекращение размножения и гибель клетки; активен только в отношении интенсивно делящихся клеток; подавляет рост и размножение микобактерий туберкулеза, устойчивых к стрептомицину, изониазиду, ПАСК, этионамиду, канамицину. При монотерапии этамбутолом устойчивость микобактерий развивается достаточно быстро.

Рифампицин и изониазид активны в отношении быстрорастущих внеклеточных микроорганизмов, оказывают бактерицидное действие на внутриклеточных возбудителей. Рифампицин в низких концентрациях действует бактерицидно на микобактерии туберкулеза, возбудители бруцеллеза, легионеллеза, сыпного тифа, лепры, трахомы; в высоких концентрациях — на некоторые грамотрицательные микроорганизмы. При монотерапии рифампицином относительно быстро отмечается селекция резистентных к рифампицину бактерий. Перекрестная резистентность с другими антибиотиками (за исключением остальных рифампицинов) не развивается.

Показания. Туберкулез (начальная фаза легочного и внелегочного процесса), в т. ч. в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами (стрептомицин).

Противопоказания. Гиперчувствительность, желтуха, острый гепатит, неврит зрительного нерва, детский возраст.

С осторожностью. Беременность, период лактации; эпилепсия, психоз, печеночная и/или почечная недостаточность, подагра, пожилой возраст.

Режим дозирования. Внутрь, за 1-2 ч до еды. Дозы рассчитывают, исходя из рекомендуемых суточных доз 4 составляющих компонентов: этамбутола — 15-25 мг/кг, рифампицин — 8-12 мг/кг (не более 600 мг), изониазид — 5-10 мг/кг (не более 300 мг), пиразинамид — 20-35 мг/кг (не более 3 г). Курс лечения — 1-3 мес.

Майрин-П: в дозе 1 таблетка/10 кг; максимальная доза — 5 таблеток.

Побочные эффекты. Изониазид. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко — необычайная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.

Со стороны ССС: сердцебиение, стенокардия, повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, токсический гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.

Прочие: очень редко — гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

Рифампицин. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит; повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, гипербилирубинемия, гепатит.

Аллергические реакции: крапивница, эозинофилия, ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгия, лихорадка.

Со стороны нервной системы: головная боль, снижение остроты зрения, атаксия, дезориентация.

Со стороны мочевыделительной системы: нефронекроз, интерстициальный нефрит.

Прочие: лейкопения, дисменорея, индукция порфирии, миастения, гиперурикемия, обострение подагры.

При нерегулярном приеме или при возобновлении лечения после перерыва, возможны гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия), кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность.

Пиразинамид. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, «металлический» привкус во рту, нарушение функции печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени); обострение пептической язвы.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессии; в отдельных случаях — галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

Со стороны органов кровообразования и системы гемостаза: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного Fe.

Этамбутол. Со стороны нервной системы и органов чувств: слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия, периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд), неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, в основном зеленого и красного цветов, цветовая слепота, скотома).

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, нарушение функции печени — повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия.

Прочие: гиперурикемия, обострение подагры.

Передозировка. Изониазид. Симптомы: головокружение, дизартрия, вялость, дезориентация, гиперрефлексия, периферическая полиневропатия, нарушение функции печени, метаболический ацидоз, гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, судороги (через 1-3 ч после применения препарата), кома.

Лечение: периферическая полиневропатия (витамины В₆, В₁, В₁₂, АТФ, глютаминовая кислота, никотинамид, массаж, физиотерапевтические процедуры); судороги (в/м витамин В₆ — 200-250 мг, в/в 40 % раствор декстрозы — 20 мл, в/м 25 % раствор магния сульфата — 10 мл, диазепам); нарушение функции печени (метионин, липамид, АТФ, витамин В₁₂).

Рифампицин. Симптомы: отек легких, летаргия, спутанность сознания, судороги.

Лечение: симптоматическое; промывание желудка, назначение активированного угля; форсированный диурез.

Пиразинамид. Симптомы: нарушение функции печени, усиление выраженности побочных эффектов со стороны ЦНС.

Лечение: симптоматическое.

Этамбутол. Симптомы: тошнота, рвота, галлюцинации, полиневрит.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие. Антациды, опиаты, антихолинэргические ЛС и кетоконазол снижают биодоступность рифампицина.

Изониазид повышает частоту и тяжесть нарушений функции печени в комбинации с рифампицином у больных с заболеваниями печени в анамнезе.

Препараты ПАСК, содержащие бентонит (Al³⁺ гидросиликат) назначают спустя 4 ч после приема рифампицина.

Рифампицин снижает активность (вследствие индукции ферментных систем печени и ускорения метаболизма) пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, пероральных гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмиков (дизопирида, хинидина, мексилетина), ГКС, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, β-адреноблокаторов, БМКК, эналаприла и циметидина.

Антациды уменьшают абсорбцию изониазида.

Изониазид повышает концентрацию фенитоина в крови (усиливает побочные эффекты фенитоина), снижает эффективность пер-

оральных контрацептивных ЛС, пероральных гипогликемических ЛС, теофиллина, толазомида, витамина В₁ (усиливает его выведение); уменьшает выведение триазолама; снижает содержание Zn²⁺ в крови (увеличение его выведения).

Особые указания. В последнем триместре беременности следует назначать с витамином К, так как рифампицин может вызвать постнатальные гемorragии у матери и плода.

Во время длительной терапии необходим периодический контроль функции почек, печени, кровяной системы.

Нельзя прерывать (случайно или намеренно) прием препарата без согласования с врачом.

Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции.

Окрашивает кожу, мокроту, пот, кал, слезную жидкость, мочу, мягкие контактные линзы в оранжево-красный цвет.

В период лечения не применяют микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и цианокобаламина в сыворотке крови.

Перед началом лечения, а также периодически во время лечения (ежемесячно — при дозе этамбутола, превышающей 15 мг/кг/сут) рекомендуется проведение полного офтальмологического обследования пациента (определение остроты зрения, цветного зрения, полей зрения, офтальмоскопию). Прогрессивное ухудшение остроты зрения во время терапии необходимо считать побочным эффектом этамбутола. Если до лечения использовались корректирующие очки, то они должны быть надеты во время оценки остроты зрения. В течение 1-2 лет терапии может развиться ошибка рефракции, которая должна быть исправлена для получения точных результатов исследования. Исследование остроты зрения через стенопическое отверстие устраняет ошибку рефракции. Восстановление остроты зрения обычно происходит через недели или месяцы после отмены препарата.

Следует соблюдать осторожность при применении у больных пожилого возраста в связи с повышенным риском развития токсических явлений.

Во избежание развития гепатотоксического эффекта во время лечения следует избегать приема этанола.

Употребление в пищу во время терапии определенных сортов сыра (швейцарский, чеширский) или рыбы (тунец, сардины) может привести к появлению зуда кожных покровов, сердцебиения, озноба и головной боли (ингибирование MAO и диаминоксидазы плазмы изониазидом, что влияет на метаболизм тирамина и гистамина, обнаруженных в рыбе и сыре).

Пиразинамид ухудшает течение подагры и сахарного диабета, необходим контроль функции почек, мочевой кислоты. В случае стойкого повышения уровня мочевой кислоты и обострения подагрического артрита лечение отменяют.

☞ **ИЗОНИАЗИД + РИФАМПИЦИН + ПИРИДОКСИН**

Фарм. Группа: противотуберкулезное комбинированное средство.

Синоним — Рифакомб.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат. Рифампицин — антибиотик широкого спектра действия; подавляет ДНК-зависимую полимеразу. Обладает высокой активностью в отно-

шении микобактерий, включая *Micobacterium tuberculosis*, и некоторых грамположительных возбудителей; активность в отношении грамотрицательных организмов ниже. Не обладает перекрестной резистентностью с другими антибиотиками.

Изониазид — противотуберкулезное средство, обладает специфической активностью в отношении *Micobacterium tuberculosis*, включая штаммы, резистентные к другим противотуберкулезным антибиотикам.

Пиридоксин играет важную роль в обмене веществ, необходим для нормального функционирования нервной системы. В фосфорилированной форме пиридоксин является коэнзимом большого числа ферментов, действующих на неокислительный обмен аминокислот. Участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутаминовой и других аминокислот. Играет важную роль в обмене гистамина. Способствует нормализации липидного обмена.

Показания. Туберкулез легких и других органов; лепра; инфекционно-воспалительные заболевания легких и дыхательных путей, вызванные полирезистентными стафилококками; остеомиелит; инфекции мочевыводящих и желчевыводящих путей; острая гонорея.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (I триместр), период лактации, детский возраст (до 1 года), острые заболевания печени, желтуха, ХПН.

С осторожностью. Беременность (II-III триместр), заболевания печени и почек, сахарный диабет, пожилой возраст, истощенные больные.

Режим дозирования. Суточную дозу устанавливают с учетом массы тела пациента. При массе тела менее 40 кг — 3 таблетки; 40-49 кг — 4 таблетки; 50-64 кг — 5 таблеток; 65 кг и более — 6 таблеток. Суточную дозу принимать в один прием, натощак.

Побочные эффекты. Изониазид. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко — необычайная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.

Со стороны ССС: сердцебиение, стенокардия, повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, токсический гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.

Прочие: очень редко — гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

Рифампицин. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит; повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, гипербилирубинемия, гепатит.

Аллергические реакции: крапивница, эозинофилия, ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгия, лихорадка.

Со стороны нервной системы: головная боль, снижение остроты зрения, атаксия, дезориентация.

Со стороны мочевыделительной системы: нефронекроз, интерстициальный нефрит.

Прочие: лейкопения, дисменорея, индукция порфирии, миастения, гиперурикемия, обострение подагры.

При нерегулярном приеме или при возобновлении лечения после перерыва, возможны гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия), кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность.

Пиридоксин. Аллергические реакции.

Передозировка. Изониазид. Симптомы: головокружение, дизартрия, вялость, дезориентация, гиперрефлексия, периферическая полиневропатия, нарушение функции печени, метаболический ацидоз, гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, судороги (через 1-3 ч после применения препарата), кома.

Лечение: периферическая полиневропатия (витамины В₆, В₁, В₁₂, АТФ, глютаминовая кислота, никотинамид, массаж, физиотерапевтические процедуры); судороги (в/м витамин В₆ — 200-250 мг, в/в 40 % раствор декстрозы — 20 мл, в/м 25 % раствор магния сульфата — 10 мл, диазепам); нарушение функции печени (метионин, липамид, АТФ, витамин В₁₂).

Рифампицин. Симптомы: отек легких, летаргия, спутанность сознания, судороги.

Лечение: симптоматическое; промывание желудка, назначение активированного угля; форсированный диурез.

Взаимодействие. Рифампицин — индуктор микросомального окисления; при одновременном приеме ГКС, гормональных контрацептивов, дапсона, фенитоина, сердечных гликозидов и хинидина может наблюдаться ускорение метаболизма этих ЛС, поэтому дозу их необходимо увеличивать, а при отмене рифампицина снижать.

Одновременное применение изониазида и фенитоина приводит к повышению концентрации последнего в крови, в связи с чем может потребоваться снижение дозы фенитоина.

При одновременном применении изониазида и циклосерина может наблюдаться ослабление эффекта пиридоксина.

Особые указания. Назначают в составе комплексной терапии, как правило, на начальной стадии туберкулезного процесса.

В процессе лечения необходим контроль активности «печеночных» трансаминаз, мочевой кислоты в плазме.

При появлении признаков нарушения функции печени, необходимо прекратить прием препарата.

После прерывания курса лечения возобновлять прием препарата необходимо с осторожностью, из-за риска развития гепато- и нефротоксичности.

При применении препарата возможно окрашивание слюны, мокроты, мочи и слезной жидкости в оранжево-красный цвет.

В период лечения необходимо дополнительно назначать витамин D для профилактики нарушений обмена Ca²⁺ и фосфора.

▣ ИЗОНИАЗИД + РИФАМПИЦИН + ЭТАМБУТОЛ

Фарм. группа: противотуберкулезное комбинированное средство.

Синоним — Майрин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, оказывает антибактериальное, противотуберкулезное действие, активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* на разных стадиях ее развития. Рифампицин — полусинтетический антибиотик из группы ансамицинов, блокирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу. Изониазид угнета-

ет синтез миколиевых кислот клеточной стенки микобактерий туберкулеза. Этамбутол проникает в активно растущие клетки микобактерий, подавляет синтез одного или более метаболитов, нарушая клеточный метаболизм, вызывает прекращение размножения и смерть клетки.

Рифампицин и изониазид активны в отношении быстрорастущих внеклеточных микроорганизмов, оказывают бактерицидное действие на внутриклеточных возбудителей. Рифампицин активен в отношении прерывисто-растущих форм *Micobacterium tuberculosis*. В низких концентрациях действует бактерицидно на микобактерии туберкулеза, возбудители бруцеллеза, легионеллеза, сыпного тифа, лепры, трахомы; в высоких концентрациях — на некоторые грамотрицательные микроорганизмы. Комбинированное применение активных веществ, входящих в состав препарата, снижает риск развития резистентности, которая развивается при монотерапии.

Показания. Туберкулез (интенсивная и поддерживающая фазы лечения — начальная фаза легочного и внелегочного процесса), в т. ч. в комбинации с другими противотуберкулезными ЛС (включая пиразинамид, стрептомицин).

Противопоказания. Гиперчувствительность, желтуха, гепатит, неврит зрительного нерва.

С осторожностью. Беременность, период лактации, эпилепсия, психоз, печеночная и/или почечная недостаточность, подагра, пожилой возраст.

Режим дозирования. Внутрь, за 1-2 ч до еды. Дозы рассчитывают, исходя из рекомендуемых суточных доз 3 составляющих компонентов: этамбутола — 15-25 мг/кг, рифампицина — 8-12 мг/кг (не более 600 мг), изониазида — 5-10 мг/кг (не более 300 мг). Курс лечения — 1-3 мес.

Майрин: суточная доза — 1 таблетка на 15 кг. Может быть использован альтернативный режим дозирования: для пациентов с массой тела 40-49 кг — 3 таблетки; для пациентов с массой тела больше 50 кг — 4 таблетки.

Побочные эффекты. Изониазид. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко — необычайная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.

Со стороны ССС: сердцебиение, стенокардия, повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, токсический гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.

Прочие: очень редко — гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

Рифампицин. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит; повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, гипербилирубинемия, гепатит.

Аллергические реакции: крапивница, эозинофилия, ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгия, лихорадка.

Со стороны нервной системы: головная боль, снижение остроты зрения, атаксия, дезориентация.

Со стороны мочевыделительной системы: нефронекроз, интерстициальный нефрит.

Прочие: лейкемия, дисменорея, индукция порфирии, миастения, гиперурикемия, обострение подагры.

При нерегулярном приеме или при возобновлении лечения после перерыва возможны гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия), кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность.

Этамбутол. Со стороны нервной системы и органов чувств: слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия, периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд), неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, в основном зеленого и красного цветов, цветовая слепота, скотома).

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, нарушение функции печени — повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия.

Прочие: гиперурикемия, обострение подагры.

Передозировка. Изониазид. Симптомы: головокружение, дизартрия, вялость, дезориентация, гиперрефлексия, периферическая полиневропатия, нарушение функции печени, метаболический ацидоз, гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, судороги (через 1-3 ч после применения препарата), кома.

Лечение: периферическая полиневропатия (витамины В₆, В₁, В₁₂, АТФ, глютаминовая кислота, никотинамид, массаж, физиотерапевтические процедуры); судороги (в/м витамин В₆ — 200-250 мг, в/в 40 % раствор декстрозы — 20 мл, в/м 25 % раствор магния сульфата — 10 мл, диазепам); нарушение функции печени (метионин, липамид, АТФ, витамин В₁₂).

Рифампицин. Симптомы: отек легких, летаргия, спутанность сознания, судороги.

Лечение: симптоматическое; промывание желудка, назначение активированного угля; форсированный диурез.

Этамбутол. Симптомы: тошнота, рвота, галлюцинации, полиневрит.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие. Антациды, опиаты, антихолинэргические ЛС и кетоконазол снижают биодоступность рифампицина.

Изониазид повышает частоту и тяжесть нарушений функции печени в комбинации с рифампицином у больных с заболеваниями печени в анамнезе.

Препараты ПАСК, содержащие бентонит (Al³⁺ гидросиликат), назначают спустя 4 ч после приема рифампицина.

Рифампицин снижает активность (вследствие индукции ферментных систем печени и ускорения метаболизма) пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, пероральных гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмиков (дизопирамида, хинидина, мексилетина), ГКС, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофилина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, β-адреноблокаторов, БМКК, эналаприла и циметидина.

Антациды уменьшают абсорбцию изониазида.

Изониазид повышает концентрацию фенитоина в крови (усиливает побочные эффекты фенитоина), снижает эффективность пероральных контрацептивных ЛС, пероральных гипогликемических ЛС, теофиллина, толазомида, витамина В₁ (усиливает его выведение); уменьшает выведение триазолама; снижает содержание Zn²⁺ в крови (увеличение его выведения).

Особые указания. В последнем триместре беременности следует назначать с витамином К, так как рифампицин может вызвать постнатальные геморрагии у матери и плода.

Во время длительной терапии необходим периодический контроль функции почек, печени, кроветворной системы.

Нельзя прерывать (случайно или намеренно) прием без согласования с врачом.

Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции.

Следует иметь в виду, что препарат окрашивает кожу, мокроту, пот, кал, слезную жидкость, мочу, мягкие контактные линзы в оранжево-красный цвет.

В период лечения не применяют микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и цианокобаламина в сыворотке крови.

Перед началом лечения, а также периодически во время лечения (ежемесячно при дозе этамбутола, превышающей 15 мг/кг/сут) рекомендуется проведение полного офтальмологического обследования пациента (определение остроты зрения, цветного зрения, полей зрения, офтальмоскопию). Прогрессивное ухудшение остроты зрения во время терапии необходимо считать побочным эффектом этамбутола. Если до лечения использовались корректирующие очки, то они должны быть надеты во время оценки остроты зрения. В течение 1-2 лет терапии может развиться ошибка рефракции, которая должна быть исправлена для получения точных результатов исследования. Исследование остроты зрения через стенопическое отверстие устраняет ошибку рефракции. Восстановление остроты зрения обычно происходит через 1 нед или месяца после отмены препарата.

Следует соблюдать осторожность при применении у больных пожилого возраста в связи с повышенным риском развития токсических явлений.

Во время лечения следует избегать приема этанола во избежание развития гепатотоксического эффекта.

Употребление в пищу во время терапии определенных сортов сыра (швейцарский, чеширский) или рыбы (тунец, сардины) может привести к появлению зуда кожных покровов, сердцебиения, озноба и головной боли (ингибирование MAO и диаминооксидазы плазмы изониазидом, что влияет на метаболизм тирамина и гистамина, обнаруженных в рыбе и сыре).

☞ ИЗОНИАЗИД + ЭТАМБУТОЛ&

Фарм. группа: противотуберкулезное комбинированное средство.

Синонимы: Фтизоэтам; Эбунекс.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки, таблетки покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие. Противотуберкулезное комбинированное средство. Изониазид — противотуберкулезное средство; действует бактерицидно, угнетает синтез миколиевых кислот, являющихся

ся компонентом клеточной стенки микобактерий, в результате чего угнетается синтез ДНК микробной клетки.

Этамбутол — противотуберкулезный препарат, действует бактериостатически. Подавляет размножение микобактерий туберкулеза, устойчивых к стрептомицину, изониазиду, ПАСК, этионамиду, канамицину. Устойчивость микобактерий развивается относительно медленно.

Показания. Туберкулез (любой локализации, у взрослых и детей, лечение и профилактика, в составе комбинированной терапии).

Противопоказания. Гиперчувствительность, эпилепсия, эпилептический синдром, бронхиальная астма, псориаз, ХПН, гепатит, цирроз печени, микседема, гиперурикемия, обострение подагры, неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз, детский возраст (до 13 лет), беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь, после еды, 1 раз в сутки (из расчета 5-10 мг/кг изониазида). В период интенсивной терапии (3-4 мес) назначают ежедневно, а затем — через день.

Побочные эффекты. Изониазид. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко — необычная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.

Со стороны ССС: сердцебиение, стенокардия, повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, токсический гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.

Прочие: очень редко — гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

Этамбутол. Со стороны нервной системы и органов чувств: слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия, периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд), неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, в основном зеленого и красного цветов, цветовая слепота, скотома).

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, нарушение функции печени — повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия.

Прочие: гиперурикемия, обострение подагры.

Передозировка. Изониазид. Симптомы: головокружение, дизартрия, вялость, дезориентация, гиперрефлексия, периферическая полиневропатия, нарушение функции печени, метаболический ацидоз, гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, судороги (через 1-3 ч после применения препарата), кома.

Лечение: периферическая полиневропатия (витамины В₆, В₁, В₁₂, АТФ, глютаминовая кислота, никотинамид, массаж, физиотерапевтические процедуры); судороги (в/м витамин В₆ — 200-250 мг, в/в 40 % раствор декстрозы — 20 мл, в/м 25 % раствор магния сульфата — 10 мл, диазепам); нарушение функции печени (метионин, липамид, АТФ, витамин В₁₂).

Этамбутол. Симптомы: тошнота, рвота, галлюцинации, полиневрит.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие. Замедляет метаболизм фенитоина, карбамазепина, вальпроата.

Повышает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и снижает эффективность аллопуринола, колхицина, сульфипиразона и ЛС, блокирующих канальцевую секрецию.

Снижает концентрацию в крови кетоконазола и циклоспорина.

Антациды уменьшают абсорбцию изониазида.

Снижает эффективность пероральных контрацептивных ЛС, глипизида, толбутамида, теофиллина, толазомида, тиамина; усиливает побочные действия фенитоина; подавляет выведение триазолама; снижает содержание Zn^{2+} в крови, увеличивает его выведение.

Одновременное назначение с препаратами, обладающими нейротоксическим действием, может увеличить вероятность развития неврита зрительного нерва и периферических невритов.

Дисульфирам повышает риск развития психических расстройств.

Особые указания. В период лечения необходимо воздерживаться от приема этанола.

При длительной терапии и у пациентов с нарушением функции печени необходимо регулярно контролировать общий анализ крови и показатели функции печени.

Для профилактики и лечения периферической невропатии, которая может развиваться на фоне терапии, дополнительно назначают пиридоксин (витамин B_6).

У пациентов с приступами подагры в анамнезе периодически контролируют концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови.

При назначении пациентам с гипопластической анемией учитывают влияние на время свертывания крови.

При приеме в высоких дозах возможно развитие побочных реакций со стороны нервной системы (периферическая невропатия), что влияет на способность управления автомобилем и на работу со сложным оборудованием.

В начале лечения возможно усиление кашля, увеличение количества мокроты.

Препарат может оказывать отрицательное влияние на зрение. Зрение обычно нормализуется после своевременной отмены.

▣ **ИЗОПРОПИЛПСОРАЛЕН + ИЗОПРОПЕНИЛДИГИДРОПСОРАЛЕН & Фарм. группа: противогрибковое средство.**

Синоним — Анмарин.

Формы выпуска. *Наружно:* гель для наружного применения 1 %, линимент 1 %, раствор для наружного применения 0.25 %.

Характеристика. Смесь 2 изомерных фурукумаринов из плодов *Ammi majus*.

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство, оказывает антисептическое кератолитическое, эпителизирующее и фотосенсибилизирующее действие; стимулирует рост волос. Эффективен при дерматофитиях, обусловленных *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton mentagrophytes var. gypsum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans*. Обладает умеренным бактериостатическим действием в отношении грамположительных бактерий.

Показания. Дерматофитии (руброфития, микроспория, трихофития), отрубевидный лишай; кандидамикоз кожи и слизистых оболочек, себорея волосистой части головы, псориаз, очаговая алопеция.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Местно применяют 0.25 % раствор, очаги поражения смазывают 2-3 раза в сутки в течение 1.5 мес.

При гиперкератозе и псориазе ладонно-подошвенных областей применяют под окклюзионную повязку вечером в течение 1 нед, затем делают теплую мыльно-содовую ванночку и очищают роговой слой эпидермиса. Лечение проводят до получения терапевтического эффекта. При псориазе возможно одновременное применение УФ-облучения субэритемными дозами. При возникновении рецидивов заболевания курс лечения повторяют. Линимент наносят тонким слоем и втирают 2 раза в сутки в очаги поражения.

При кандидозной паронихии применяют под окклюзионную повязку (вечером). Продолжительность лечения при руброфитии гладкой кожи — 3-8 нед; при микроспории гладкой кожи — 1-4 нед (лечение микроспории волосистой части головы и гладкой кожи с вовлечением в процесс пушковых волос необходимо проводить в сочетании с гризеофульвином); при кандидозе гладкой кожи — 2-4 нед; при поражении ногтей и валиков — не менее 4 мес; слизистой оболочки гениталий — 3 нед (можно в сочетании с противогрибковыми ЛС общего действия); при отрубевидном лишае — не менее 6 нед. После исчезновения клинических проявлений терапию продолжают в течение 10-15 дней, применяя линимент 1 раз в день для профилактики рецидива.

При ладонно-подошвенном гиперкератозе, псориазе, себорее волосистой части головы и очаговой алопеции применяют 1 % линимент или 0.25 % раствор, смазывают очаги поражения 2-3 раза в сутки.

Гель наносят 1-2 раза в день (микозы межпальцевых складок стоп и кистей с мацерацией, мокнутием, трещинами), перед каждым последующим нанесением геля остатки препарата в виде пленки удаляют теплой водой с мылом. Курс лечения — 3-4 нед.

Побочные эффекты. Аллергические реакции; усиление зуда; жжение, гиперемия и шелушение кожи.

▣ ИМИПЕНЕМ + ЦИЛАСТАТИН&

Фарм. группа: антибиотик (карбапенем + почечной дегидропептидазы блокатор).

Синоним — Тиенам.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения, порошок для приготовления раствора для инфузий.

Химическое название. Имипенем — N-Формимидоилтиенамицин или (5S, 6R)-3-[[2-(формимидоиламиноэтил) тию] -6-[R] -1-гидроксизтил] -7-оксо-1-азабицикло [3,2,0.] -гепт-2-ен-2-карбоновая кислота.

Фармакологическое действие. β-лактамный антибиотик широкого спектра действия. Подавляет синтез клеточной стенки бактерий и оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, аэробных и анаэробных.

Имипенем — производное тиенамицина, относится к группе карбапенемов.

Циластатин натрия ингибирует дегидропептидазу — фермент, метаболизирующий имипенем в почках, что значительно увеличивает концентрацию неизмененного имипенема в мочевыводящих путях. Циластатин не имеет собственной антибактериальной активности, не угнетает β -лактамазу бактерий.

Активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* и *Bacteroides fragilis*. Устойчив к разрушению бактериальной β -лактамазой, что делает его эффективным в отношении многих микроорганизмов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* и *Enterobacter spp.*, которые устойчивы к большинству β -лактамных антибиотиков. Антибактериальный спектр включает практически все клинически значимые патогенные микроорганизмы.

Активен в отношении грамотрицательных аэробных бактерий: *Achromobacter spp.*, *Acinetobacter spp.* (ранее *Mima-Herellea*), *Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes spp.*, *Bordetella bronchicanis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella pertussis*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter spp.*, *Capnocytophaga spp.*, *Citrobacter spp.* (в т. ч. *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*), *Eikenella corrodens*, *Enterobacter spp.* (в т. ч. *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*), *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, образующие β -лактамазу), *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella spp.* (в т. ч. *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella spp.*, *Morganella morganii* (ранее *Proteus morganii*), *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, образующие пенициллиназу), *Neisseria meningitidis*, *Yersinia spp.* (ранее *Pasteurella*), в т. ч. *Yersinia multocida*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*; *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus spp.* (в т. ч. *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*), *Providencia spp.* (в т. ч. *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri* (ранее *Proteus rettgeri*), *Providencia stuartii*), *Pseudomonas spp.* (в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas pseudomallei*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas stutzeri*), *Salmonella spp.* (в т. ч. *Salmonella typhi*), *Serratia spp.* (в т. ч. *Serratia marcescens*, *Serratia proteamaculans*), *Shigella spp.*;

грамположительных аэробных бактерий: *Bacillus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia spp.*, *Pediococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, образующие пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, образующие пенициллиназу), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus grynna* C, *Streptococcus* группа G, зеленящие стрептококки включая альфа и гамма гемолитические штаммы);

граммотрицательных анаэробных бактерий: *Bacteroides spp.* (в т. ч. *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica* (ранее *Bacteroides melaninogenicus*), *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*), *Bilophila wadsworthia*, *Fusobacterium spp.* (в т. ч. *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium nucleatum*), *Porphyromonas asaccharolytica* (ранее *Bacteroides asaccharolyticus*), *Prevotella bivia* (ранее *Bacteroides bivius*), *Prevotella disiens* (ранее *Bacteroides disiens*), *Prevotella intermedia* (ранее *Bacteroides intermedius*), *Veillonella spp.*;

грамположительных анаэробных бактерий: *Actinomyces spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.* (в т. ч. *Clostridium perfringens*), *Eubacter spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Microaerophilic streptococcus*, *Mobiluncus spp.*, *Pep-tococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.* (включая *Propionibacterium acne*);

других микроорганизмов: *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium smegmatis*.

Некоторые *Staphylococcus spp.* (устойчивые к метициллину), *Streptococcus spp.* (группа D), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterococcus faecium* и некоторые штаммы *Pseudomonas cepacia* нечувствительны к имипенему. Эффективен против многих инфекций, вызванных бактериями, устойчивыми к цефалоспорином, аминогликозидам, пенициллинам. *In vitro* действует синергидно с аминогликозидами в отношении некоторых штаммов *Pseudomonas aeruginosa*.

Фармакокинетика. При в/м введении биодоступность имипенема — 95 %, циластина — 75 %. Связь с белками плазмы имипенема — 20 %, циластина — 40 %. C_{\max} имипенема при в/в введении в дозе 250, 500 или 1000 мг в течение 20 мин — 14-24, 21-58 и 41-83 мкг/мл соответственно; при в/м введении 500 или 750 мг — 10 и 12 мкг/мл соответственно. C_{\max} циластина при в/в введении в дозе 250, 500 или 1000 мг в течение 20 мин — 15-25, 31-49 и 56-80 мкг/мл; при в/м введении 500 или 750 мг — 24 и 33 мкг/мл соответственно. Быстро и хорошо распределяется в большинстве тканей и жидкостей организма. Наивысшие концентрации достигаются в плевральном выпоте, перитонеальной и интерстициальной жидкостях и репродуктивных органах. В низких концентрациях обнаруживается в СМЖ. Объем распределения у взрослых — 0.23-0.31 л/кг, у детей 2-12 лет — 0.7 л/кг, у новорожденных — 0.4-0.5 л/кг.

Блокирование канальцевой секреции имипенема циластином приводит к ингибированию его почечного метаболизма и накоплению в моче в неизмененном виде. Циластин метаболизируется до N-ацетилового соединения. При в/м введении $T_{1/2}$ имипенема — 2-3 ч. При в/в введении $T_{1/2}$ имипенема и циластина у взрослых — 1 ч, у детей 2-12 лет — 1-1.2 ч, у новорожденных $T_{1/2}$ имипенема — 1.7-2.4 ч, циластина — 3.8-8.4 ч; при нарушении функции почек $T_{1/2}$ имипенема — 2.9-4 ч, циластина — 13.3-17.1 ч.

Выводится преимущественно почками (70-76 % в течение 10 ч) путем клубочковой фильтрации ($2/3$) и активной канальцевой секреции ($1/3$); 1-2 % выводится через желчь с калом и 20-25 % — внепочечным путем (механизм неизвестен).

Быстро и эффективно (73-90 %) выводится посредством гемодиализа (в результате 3-часового сеанса прерывистой гемофильтрации удаляется 75 % полученной дозы).

Показания. Внутрибрюшные инфекции, инфекции нижних отделов дыхательных путей, мочеполовой системы, костей и суставов, кожи и мягких тканей, органов малого таза, сепсис, бактериальный эндокардит, профилактика послеоперационных инфекций, смешанные инфекции, внутрибольничные инфекции и др.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к карбапенемам и другим β -лактамам антибиотикам), беременность (только по «жизненным» показаниям), ранний детский возраст (до 3 мес); у детей — тяжелая почечная недостаточность (концентрация сывороточного креатинина более 2 мг/дл).

Для суспензии при в/м инъекции, приготовленной с использованием лидокаина гидрохлорида в качестве растворителя — гиперчувствительность к местным анестетикам амидной структуры (шок, нарушение внутрисердечной проводимости).

С осторожностью. Заболевания ЦНС, период лактации, пожилой возраст.

Режим дозирования. В/в капельно и в/м. Приведенные ниже дозы рассчитаны на массу тела 70 кг и более и КК 70 мл/мин/1.73 кв. м и более. Для больных с КК менее 70 мл/мин/1.73 кв. м и/или меньшей массой тела следует пропорционально уменьшить дозу. В/в путь введения предпочтительнее использовать на начальных этапах терапии бактериального сепсиса, эндокардита и других тяжелых и угрожающих жизни инфекций, в т. ч. инфекций нижних отделов дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, и в случае тяжелых осложнений.

Для приготовления инфузионного раствора во флакон добавляют 100 мл растворителя (0.9 % раствор NaCl, 5 % водный раствор декстрозы, 10 % водный раствор декстрозы, раствор 5 % декстрозы и 0.9 % NaCl и др.). Концентрация имипенема в полученном растворе составляет 5 мг/мл.

Средняя терапевтическая доза для взрослых при в/в введении — 1-2 г/сут, разделенная на 3-4 введения; максимальная суточная доза — 4 г или 50 мг/кг в зависимости от того, какая доза будет меньшей. Больным с легкой степенью тяжести инфекции — по 250 мг 4 раза в сутки, средней степени — 500 мг 3 раза в сутки или 1 г 2 раза в сутки, тяжелой степени — 500 мг 4 раза в сутки, при инфекции, угрожающей жизни больного — 1 г 3-4 раза в сутки. Каждые 250-500 мг вводят в/в в течение 20-30 мин, а каждые 1 г — в течение 40-60 мин.

Для профилактики послеоперационных инфекций — 1 г во время вводной анестезии и 1 г — через 3 ч. В случае хирургического вмешательства с высокой степенью риска развития инфекции (операция на толстой и прямой кишке) дополнительно вводят по 500 мг через 8 и 16 ч после общей анестезии.

Максимальные суточные дозы для в/в введения у больных с почечной недостаточностью в зависимости от степени тяжести инфекции и значений КК (мл/мин/1.73 кв. м):

при легком течении инфекции и КК 41-70 мл/мин — по 250 мг через 8 ч, КК 21-40 мл/мин — по 250 мг через 12 ч, КК 6-20 мл/мин — по 250 мг через 12 ч;

при инфекции средней тяжести и КК 41-70 мл/мин — по 250 мг через 6 ч, КК 21-40 мл/мин — по 250 мг через 8 ч, КК 6-20 мл/мин — по 250 мг через 12 ч;

при тяжелом течении (высокочувствительные штаммы) и КК 41-70 мл/мин — по 500 мг через 8 ч, КК 21-40 мл/мин — по 250 мг через 6 ч, КК 6-20 мл/мин — по 250 мг через 12 ч; при тяжелом течении (умеренно чувствительные штаммы, в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa*) и КК 41-70 мл/мин — по 500 мг через 6 ч, КК 21-40 мл/мин — по 500 мг через 8 ч, КК 6-20 мл/мин — по 500 мг через 12 ч; при тяжелом течении инфекции, угрожающей жизни, и КК 41-70 мл/мин — по 750 мг через 8 ч, КК 21-40 мл/мин — по 500 мг через 6 ч, КК 6-20 мл/мин — по 500 мг через 12 ч.

Больным с КК менее 5 мл/мин назначают только в случае, если каждые 48 ч проводится гемодиализ, с последующим введением через 12 ч (с момента завершения процедуры).

Для профилактики послеоперационных инфекций у взрослых — по 1 г при вводной анестезии и повторно через 3 ч; при хирургических вмешательствах с высокой степенью риска (на толстой и прямой кишке) — дополнительно вводят еще по 500 мг через 8 и 16 ч после начала общей анестезии. В настоящее время нет достаточных данных

по режиму дозирования при предоперационной профилактике пациентов с КК менее 70 мл/мин/1.73 кв. м.

Детям с массой тела 40 кг и более — те же дозы, что и взрослым; с массой тела менее 40 кг — 15 мг/кг 4 раза в сутки; максимальная суточная доза — 2 г.

В/м введение может использоваться в качестве альтернативы в/в форме препарата для лечения инфекций, при которых в/м введение предпочтительней. В зависимости от тяжести инфекции, чувствительности патогенных микроорганизмов и состояния пациента вводят 500-750 мг через каждые 12 ч. Общая суточная доза — не более 1500 мг. Если существует необходимость в больших дозах препарата, необходимо использовать в/в введение.

В/м введение у пациентов с КК менее 20 мл/мин/1.73 кв. м, а также у детей не изучалось.

Для лечения уретрита и цервицита, вызванного *Neisseria gonorrhoeae*, вводят 500 мг однократно, в/м. Порошок смешивают с 2 мл 1 % раствора лидокаина гидрохлорида (без эпинефрина), воды для инъекций или 0.9 % раствора NaCl до образования однородной взвеси (белого или слегка желтого цвета).

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: миоклония, психические нарушения, галлюцинации, спутанность сознания, эпилептические припадки, парестезии.

Со стороны мочевыделительной системы: олигурия, анурия, полиурия, острая почечная недостаточность (редко).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный энтероколит, гепатит (редко).

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: эозинофилия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитоз, моноцитоз, лимфоцитоз, базофилия, снижение Hb, удлинение протромбинового времени, положительная реакция Кумбса.

Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия, повышение концентрации азота мочевины; прямой положительный тест Кумбса.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона), ангионевротический отек, токсический эпидермальный некролиз (редко), эксфолиативный дерматит (редко), лихорадка, анафилактические реакции.

Местные реакции: гиперемия кожи, болезненный инфильтрат в месте введения, тромбоз флебит.

Прочие: кандидоз, нарушение вкуса.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с солью молочной кислоты, другими антибактериальными ЛС.

При одновременном применении с пенициллинами и цефалоспорины возможна перекрестная аллергия; проявляет антагонизм по отношению к другим β-лактамным антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином и монобактамам).

Ганцикловир повышает риск развития генерализованных судорог. ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, незначительно увеличивают концентрацию в плазме и $T_{1/2}$ имипенема (если требуются высокие концентрации имипенема, применять эти ЛС одновременно не рекомендуется).

Особые указания. Не рекомендуется для лечения менингита.

Окрашивает мочу в красноватый цвет.

Лекарственная форма для в/м введения не должна использоваться для в/в и наоборот.

Перед началом терапии должен быть собран тщательный анамнез на предмет предыдущих аллергических реакций на β -лактамы антибиотики.

У лиц, имеющих в анамнезе заболевания ЖКТ (особенно колит), отмечается повышенный риск развития псевдомембранозного энтероколита.

Терапия противозепилептическими ЛС у больных с травмами головного мозга или припадками в анамнезе должна продолжаться весь период лечения препаратом (во избежание побочных эффектов со стороны ЦНС).

Следует иметь в виду, что у пожилых пациентов вероятно наличие возрастных нарушений функции почек, что может потребовать снижения дозы.

Интетрик

Фарм. группа: противомикробное комбинированное средство.

Состав: тилихинол 50 мг, тилброхинол 200 мг, тилихинол додецил сульфат 50 мг.

Формы выпуска. Внутрь: капсулы.

Фармакологическое действие. Кишечный антисептик широкого спектра действия. Оказывает противомикробное, противогрибковое и противопротозойное действие. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая *Vibrio cholerae*; *Entamoeba histolytica*, грибов *Candida*. В отличие от других производных гидроксид-8-хинолина, не содержит в структуре йонов йода или СГ. Не нарушает равновесия сапрофитной флоры кишечника.

Показания. Острая диарея инфекционного генеза (при отсутствии подозрений на глистную инвазию), хронический кишечный амебиаз (в комбинации с ЛС, действующими на тканевые формы амев), амёбоносительство (просветные формы амев), профилактика диареи при посещении эндемичных регионов, путешествий.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

С осторожностью. Печеночная или почечная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь. При острых кишечных инфекциях тяжелого течения — в суточной дозе 6-8 капсул; кратность назначения — 3-4 раза в сутки. При среднетяжелом течении заболевания — суточная доза 4-6 капсул. Курс лечения — 3-5 дней. При хроническом амебиазе — по 4 капсулы в сутки в течение 10 дней; через 1 мес проводить повторный курс лечения. При диарее, вызванной грибами, а также для профилактики микозов при лечении антибиотиками широкого спектра действия — по 3 капсулы в сутки. Для профилактики кишечных инфекций при посещении эндемичных регионов — по 2 капсулы в сутки в течение всего времени пребывания в эндемичном регионе. Принимают перед приемом пищи с небольшим количеством воды. При назначении детям капсулу можно открыть и перемешать ее содержимое с 1 ч. ложкой пищи.

Побочные эффекты. Тошнота, гастралгия.

Особые указания. Не рекомендуется назначать на срок более 4 нед. Не следует назначать одновременно с другими производными гидроксидхинолина.

ИТРАКОНАЗОЛ

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Ирунин; Итраконазол-ФПО; Итрамикол; Орунгал; Орунгамин; Румикоз.

Формы выпуска. *Внутрь:* капсулы 100 мг, раствор для приема внутрь 10 мг/мл.

Химическое название. 4-[4-[4-[4-[[2-(2, 4-дихлорфенил)-2-(1Н-1, 2, 4-триазол-1-илметил)-1, 3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2, 4-дигидро-2-(1-метилпропил)-3Н-1, 2, 4, -триазол-3-он.

Фармакологическое действие. Синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия. Производное триазола. Подавляет синтез эргостерола клеточной мембраны грибов. Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporium spp.*, *Epidermophyton floccosum*), дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatidis*). Эффективность лечения оценивается через 2-4 нед после прекращения терапии (при микозах), через 6-9 мес — при онихомикозах (по мере смены ногтей).

Фармакокинетика. Всасывается из ЖКТ достаточно полно. Прием итраконазола в капсулах сразу после еды увеличивает биодоступность. Прием его в виде раствора натощак приводит к более высокой скорости достижения C_{max} и большей величине C_{ss} по сравнению с приемом после еды (на 25 %).

TC_{max} при приеме капсул — около 3-4 ч. C_{ss} при приеме 100 мг препарата 1 раз в сутки — 0.4 мкг/мл; при приеме 200 мг 1 раз в сутки — 1.1 мкг/мл, 200 мг 2 раза в сутки — 2 мкг/мл.

TC_{max} при приеме раствора — около 2 ч при приеме натощак и 5 ч — после еды.

Время наступления C_{ss} в плазме при длительном применении — 1-2 нед. Связь с белками плазмы — 99.8 %.

Проникает в ткани и органы (в т. ч. влагалище), содержится в секрете сальных и потовых желез. Концентрация итраконазола в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке, скелетных мышцах в 2-3 раза превышает его концентрацию в плазме; в тканях, содержащих кератин, — в 4 раза.

Терапевтическая концентрация итраконазола в коже сохраняется в течение 2-4 нед после прекращения 4-недельного курса лечения. Терапевтическая концентрация в кератине ногтей достигается через 1 нед после начала лечения и сохраняется в течение 6 мес после завершения 3-месячного курса лечения. Низкие концентрации определяются в сальных и потовых железах кожи. Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, в т. ч. гидроксиитраконазола. Является ингибитором ферментной системы CYP_{3A4} , CYP_{3A5} и CYP_{3A7} .

Выведение из плазмы — двухфазное: почками в течение 1 нед (35 % в виде метаболитов, 0.03 % — в неизменном виде) и через кишечник (3-18 % в неизменном виде). $T_{1/2}$ — 1-1.5 дня. Не удаляется при проведении диализа.

Показания. Микозы кожи, слизистой оболочки полости рта и глаз, тропический микоз; вульвовагинальный кандидоз; онихомикоз, вызванный дерматофитами и/или дрожжами; системный аспергиллез, кандидоз, криптококкоз (в т. ч. криптококковый менингит), гис-

топлазмоз, споротрихоз, паракокцидиоидоз, бластомикоз, отрубевидный лишай.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, период лактации.

С осторожностью. Цирроз печени, ХПН, ХСН, детский и пожилой возраст.

Режим дозирования. Внутрь, сразу после приема пищи, капсулы проглатывают целиком.

При вульвовагинальном кандидозе — 200 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней; при отрубевидном лишае — 200 мг/сут в течение 7 дней; при дерматомикозах — 100 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней. При поражении кожи кистей, стоп проводят дополнительное лечение в той же дозе в течение 15 дней; при кандидозе слизистой оболочки полости рта — 100 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней; при грибковом кератите — 200 мг 1 раз в сутки в течение 21 дня; при онихомикозе — 200 мг/сут в течение 3 мес или повторные курсы по 200 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед, с последующими перерывами. При поражении ногтей на ногах (независимо от наличия поражения ногтей на руках) проводят 3 курса лечения по 1 нед, с интервалом 3 нед. При поражении ногтей только на руках проводят 2 курса лечения по 1 нед, с интервалом 3 нед. При системном аспергиллезе — 200 мг/сут в течение 2-5 мес; при необходимости дозу увеличивают до 200 мг 2 раза в сутки. При системном кандидозе — 100-200 мг 1 раз в сутки в течение 3 нед — 7 мес; при необходимости дозу увеличивают до 200 мг 2 раза в сутки.

При системном криптококкозе без признаков менингита — 200 мг 1 раз в сутки, поддерживающая терапия — 200 мг 1 раз в сутки в течение от 2 мес до 1 года. При криптококковом менингите — 200 мг 2 раза в сутки.

Лечение гистоплазмоза начинают с 200 мг 1 раз в сутки с увеличением кратности приема до 2 раз в сутки в течение 8 мес. При споротрихозе — 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес.

При паракокцидиоидозе — 100 мг 1 раз в сутки в течение 6 мес; при хромомикозе — 100-200 мг 1 раз в сутки в течение 6 мес. При бластомикозе — от 100 мг 1 раз в сутки до 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: диспепсия, тошнота, боль в животе, снижение аппетита, рвота, диарея или запор, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатит, холестатическая желтуха.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, периферическая невропатия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, мультиформная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона).

Прочие: алопеция, дисменорея, гипокалиемия, повышенная утомляемость, окрашивание мочи в темный цвет, гиперкреатининемия, отечный синдром.

Взаимодействие. Усиливает и удлиняет эффект ЛС, метаболизм которых осуществляется с участием ферментов типа цитохрома СYP_{3A} [терфенадин, астемизол, цизаприд; мидазолам, триазолам (для перорального приема), не прямые антикоагулянты, циклоспорин А, дигоксин, метилпреднизолон, БМКК типа дигидропиридина, хинидин, сакролимус и винкристилин].

Индукторы микросомального окисления в печени (рифампицин, изониазид, фенитоин) снижают биодоступность.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 цитохрома P-450 (ритонавир, индинавир, кларитромицин) увеличивают биодоступность.

Антагонисты ЛС, M-холиноблокаторы, H₂-гистаминоблокаторы, омепразол и сукралфат снижают всасывание (интервал между приемом — 2 ч).

При комбинации с цизапридом усиливается токсичность последнего с развитием желудочковой аритмии.

Особые указания. У пациентов с нарушенным иммунитетом (СПИД, после трансплантации органов, нейтропения) может потребоваться увеличение дозы.

Больным циррозом печени и/или почечной недостаточностью, с повышенной активностью «печеночных» трансаминаз итраконазол назначают под контролем его концентрации в плазме и только в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает возможный риск поражения печени.

При длительности приема более 1 мес необходим контроль функции печени.

Женщинам репродуктивного возраста в период лечения необходимо применять методы контрацепции.

При развитии нарушения функции печени или периферической невропатии итраконазол следует отменить.

☞ Кальцекс

Фарм. группа: противомикробное средство.

Состав: метенамин и кальция хлорида декагидрат 500 мг.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 0.5 г.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат. При распаде гексаметилентетрамина в организме (в кислой среде) высвобождается формальдегид, обладающий антисептическим и противопarasитическим свойством.

Показания. ОРВИ (симптоматическая терапия).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Внутрь, по 1-2 таблетки 3-4 раза в день.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Особые указания. В настоящее время в связи с малой эффективностью препарат практически не применяется.

☞ КАНАМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синоним — Канамицин.

Формы выпуска. *Местно:* пленки глазные 1 мг.

Химическое название. 0-3-амино-3-дезоксид-альфа-D-глюкопиранозил-(1-6)-0-[6-амино-6-дезоксид-альфа-D-глюкопириназил-[1-4]-2-дезоксид-D-стрептамина (в виде сульфата).

Характеристика. Продуцируется *Streptomyces kanamyceticus*.

Описание. Белый кристаллический порошок без вкуса и запаха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле, устойчив в растворах щелочей.

Фармакологическое действие. Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Действует бактерицидно. Связывается с 30S субъединицей рибосомальной мембраны и нарушает синтез белка в микробной клетке. Активен в отношении *Mycobacte-*

rium tuberculosis, энтеробактерий — *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae* и др.; грамотрицательных кокков — *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, а также грамположительных кокков — *Staphylococcus spp.* (в т. ч. продуцирующих пенициллиназу).

Малочувствительны или устойчивы к препарату *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus spp.* Устойчивы к препарату анаэробные микроорганизмы, дрожжи, вирусы и простейшие.

Показания. Конъюнктивит, блефарит, кератит, язвы роговицы.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Пленку при помощи чистого офтальмологического пинцета извлекают из флакона или пенала и, оттянув пальцами свободной руки нижнее веко, закладывают ее в образовавшееся пространство между веком и глазным яблоком. Затем веко отпускают и удерживают глаз в спокойном (неподвижном) состоянии в течение 30-60 с для смачивания пленки и ее перехода в эластичное (мягкое) состояние. Применяют 1-2 раза в сутки.

Побочные эффекты. Ощущение инородного тела в глазу (в течение 3-5 мин), слезотечение, отек и гиперемия век.

☞ КАНАМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синонимы: Канамицин; Канамицин-АКОС; Канамицина сульфат стерильный; Умекан 1000.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 125, 250 мг;

Парентерально: концентрат для приготовления раствора для инфузий 50 мг/мл, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0.5; 1 г, порошок для приготовления раствора для инъекций.

Химическое название. 0-3-амино-3-дезоксиг-альфа-D-глюкопиранозил-(1-6)-0-[6-амино-6-дезоксиг-альфа-D-глюкопириназил-[1-4] -2-дезоксиг-D-стрептамина (в виде сульфата).

Характеристика. Продуцируется *Streptomyces kanamyceticus*.

Описание. Белый кристаллический порошок без вкуса и запаха. Легко растворим в воде, практически нерастворим в этаноле, устойчив в растворах щелочей.

Фармакологическое действие. Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. В низких концентрациях оказывает бактериостатическое действие (за счет нарушения синтеза белка в микробных клетках), в высоких — бактерицидное (повреждает цитоплазматические мембраны микробной клетки). Проникает в микробную клетку, связывается со специфичными белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом. Нарушает образование комплекса транспортной и матричной РНК (30S субъединицей рибосомы) и блокирует синтез протеинов.

Эффективен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также кислотоустойчивых бактерий: *Mycobacterium tuberculosis* (в т. ч. устойчивых к стрептомицину, ПАСК, изониазиду и другим противотуберкулезным ЛС, кроме виомицина), *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae et meningitidis*, *Staphylococcus spp.*

Штаммы этих микроорганизмов, устойчивые к тетрациклину, эритромицину, хлорамфениколу, бензилпенициллину, стрептомици-

ну, хлорамфениколу и др., в большинстве случаев сохраняют чувствительность к канамицину.

Не действует на *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus spp.*, *Bacteroides* и другие анаэробные бактерии, дрожжевые грибы, вирусы и простейшие. Слабоактивен против *Streptococcus spp.*

Фармакокинетика. При приеме внутрь практически не всасывается (через неповрежденную слизистую оболочку кишечника абсорбируется лишь около 1 %, через поврежденную или изъязвленную слизистую оболочку ЖКТ могут всасываться большие количества), оказывает местное действие. $T_{C_{max}}$ при в/м введении — 0.5-1.5 ч, после 30-минутной в/в инфузии — 30 мин, после 60-минутной в/в инфузии — 15 мин. C_{max} после в/в или в/м введения 7.5 мг/кг — 22 мкг/мл.

Проникает в плевральную полость, лимфатическую, синовиальную и перитонеальную жидкости, сыворотку крови, бронхиальный секрет и желчь. $T_{C_{max}}$ в желчи — 6 ч. Высокие концентрации обнаруживаются в моче; низкие концентрации — в желчи, грудном молоке, водянистой влаге, бронхиальном секрете, мокроте и СМЖ. Хорошо проникает во все ткани организма, где накапливается внутриклеточно; высокие концентрации отмечаются в органах с хорошим кровоснабжением: легкие, печень, миокард, селезенка, и особенно в почках, где накапливается в корковых слоях, более низкие концентрации — в мышцах, жировой ткани и костях.

В норме канамицин не проникает через ГЭБ, однако при воспалении мозговых оболочек концентрация препарата в СМЖ достигает 30-60 % от таковой в плазме. У новорожденных создаются более высокие концентрации в СМЖ, чем у взрослых; проходит через плаценту — обнаруживается в крови плода и амниотической жидкости. Объем распределения у взрослых — 0.26 л/кг, у детей — 0.2-0.4 л/кг, у новорожденных в возрасте менее 1 нед и массой тела менее 1.5 кг — до 0.68 л/кг, в возрасте менее 1 нед и массой тела более 1.5 кг — до 0.58 л/кг, у больных муковисцидозом — 0.3-0.39 л/кг.

Не метаболизируется. $T_{1/2}$ у взрослых — 2-4 ч, у новорожденных — 5-8 ч, у детей более старшего возраста — 2.5-4 ч. Конечный $T_{1/2}$ — более 100 ч (высвобождение из внутриклеточных депо).

После парентерального введения выводится почками путем клубочковой фильтрации преимущественно в неизменном виде (70-95 % обнаруживается в моче через 24 ч), при пероральном приеме — с калом.

$T_{1/2}$ у взрослых при нарушении функции почек варьирует в зависимости от степени нарушения функции до 100 ч, у больных с муковисцидозом — 1-2 ч, у больных с ожогами и гипертермией $T_{1/2}$ может быть короче по сравнению со средними показателями вследствие повышенного клиренса.

Выводится при гемодиализе (50 % за 4-6 ч), перитонеальный диализ менее эффективен (25 % за 48-72 ч).

Показания. Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными возбудителями. Парентеральное введение — инфекции желчевыводящих путей, костей и суставов, ЦНС, брюшной полости, органов дыхания (в т. ч. туберкулез, пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легких), кожи и мягких тканей (в т. ч. инфицированные ожоги), мочевыводящих путей (в т. ч. пиелонефрит, пиелит, цистит), сепсис, послеоперационные инфекции.

Внутрь — кишечные инфекции (дизентерия, дизентерийное бактерионосительство, бактериальный колит, энтероколит); подготовка к

операциям на органах ЖКТ; печеночная кома (в качестве вспомогательного ЛС).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим аминогликозидам в анамнезе).

Парентеральное введение — тяжелая ХПН с азотемией и уремией, невриит VIII пары черепно-мозговых нервов, беременность.

С осторожностью. Миастения, паркинсонизм, ботулизм (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), почечная недостаточность, пожилой возраст, недоношенные дети, период новорожденности (до 1 мес), период лактации.

Режим дозирования. В/в капельно, в/м, в полости и перорально (для местного действия). В/в капельно — разовую дозу (0.5 г) растворяют в 200 мл 5 % раствора декстрозы и вводят со скоростью 60-80 кап/мин.

При инфекциях нетуберкулезной этиологии разовая доза для взрослых — 0.5 г, суточная — 1-1.5 г (по 0.5 г каждые 8-12 ч). Высшая суточная доза — 2 г. Курс лечения — 5-7 дней. Детям (только в/м) — по 0.05 г/кг/сут; недоношенным и детям первого месяца жизни — только по «жизненным» показаниям.

При туберкулезе — в/м, взрослым — по 1 г 1 раз в сутки или по 0.5 г 2 раза в день, детям — по 0.015-0.02 г/кг/сут, но не более 0.5-0.75 г. Каждый 7-й день — перерыв.

Внутрь, при кишечных инфекциях равными дозами, 4-6 раз в сутки (независимо от формы и тяжести заболевания). Разовая доза для взрослых — 0.5-0.75 г, суточная — 3 г. Высшая суточная доза — 4 г.

Для санации кишечника в предоперационный период взрослым таблетки назначают внутрь в течение суток перед операцией по 0.75 г каждые 4-6 ч (в сутки — не более 4 г) совместно с другими антибактериальными ЛС или в течение 3 сут — в первые сутки — по 0.5 г каждые 4 ч (суточная доза — 3 г), в последующие 2 сут — по 1 г 4 раза (суточная доза — 4 г).

При печеночной энцефалопатии (в качестве вспомогательного ЛС) — внутрь, по 2-3 г каждые 6 ч.

В полости (плевральную, брюшную, суставную) для промываний вводят по 10-50 мл 0.25 % водного раствора. При проведении перитонеального диализа растворяют 1-2 г в 500 мл диализирующей жидкости.

Раствор для инъекций можно использовать также в виде аэрозольных ингаляций по 250 мг 2-4 раза в сутки.

Внутрибрюшинно — по 500 мг (в виде 2.5 % раствора).

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени (повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия); при длительном приеме внутрь — синдром мальабсорбции (диарея, метеоризм, светлый, пенистый, масляный стул).

Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: головная боль, сонливость, слабость, нейротоксическое действие (подергивание мышц, ощущение онемения, покалывания, парестезии, эпилептические припадки), нарушение нервно-мышечной передачи (остановка дыхания).

Со стороны органов чувств: ототоксичность (звон или ощущение закладывания в ушах, снижение слуха, вплоть до необратимой глухо-

ты), токсическое действие на вестибулярный аппарат (дискоординация движений, головокружение, тошнота, рвота).

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность — нарушение функции почек (увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, жажда, цилиндрурия, микрогематурия, альбуминурия).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд и гиперемия кожи, лихорадка, ангионевротический отек.

Передозировка. Симптомы: токсические реакции (потеря слуха, атаксия, головокружение, расстройство мочеиспускания, жажда, снижение аппетита, тошнота, рвота, звон или ощущение закладывания в ушах, нарушение дыхания).

Лечение: для снятия блокады нервно-мышечной передачи и ее последствий — гемодиализ или перитонеальный диализ, антихолинэстеразные ЛС, соли Ca^{2+} , ИВЛ, другая симптоматическая и поддерживающая терапия.

Взаимодействие. Снижает эффект антимиастенических ЛС. Усиливает миорелаксирующее действие курареподобных ЛС, общих анестетиков и полимиксинов.

Фармацевтически несовместим со стрептомицином, гентамицином, мономицином, пеницилинами, гепарином, цефалоспоридами, капреомицином, амфотерицином В, эритромицином, нитрофурантоином, виомицином.

Бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины, пенициллины) у больных с тяжелой ХПН снижают эффект аминогликозидов.

Налидиксовая кислота, полимиксин, цисплатин и ванкомицин увеличивают риск развития ото- и нефротоксичности.

Диуретики (особенно фуросемид), цефалоспорины, пенициллины, сульфаниламиды и НПВП, конкурируя за активную секрецию в канальцах нефрона, блокируют элиминацию аминогликозидов, повышают их концентрацию в сыворотке крови, усиливая нефро- и нейротоксичность.

Циклопропан увеличивает риск развития апноэ при внутривенном введении канамицина.

Парентеральное введение индометацина увеличивает риск развития токсических действий аминогликозидов (увеличение $T_{1/2}$ и снижение клиренса).

Метоксифлуран, полимиксины для парентерального введения и другие ЛС, блокирующие нервно-мышечную передачу (галогенизированные углеводороды в качестве ЛС для ингаляционной анестезии, наркотические анальгетики, переливание больших количеств крови с цитратными консервантами), увеличивают риск возникновения нефротоксического действия и остановки дыхания (в результате усиления нервно-мышечной блокады).

Особые указания. В период лечения необходимо не реже 1 раза в неделю контролировать функцию почек, слухового нерва и вестибулярного аппарата.

Вероятность развития нефротоксичности выше у больных с нарушением функции почек, а также при назначении высоких доз или в течение длительного времени (у этой категории больных может потребоваться ежедневный контроль функции почек).

При неудовлетворительных аудиометрических тестах дозу препарата снижают или прекращают лечение.

Аминогликозиды проникают в грудное молоко в небольших количествах (поскольку они плохо всасываются из ЖКТ, связанных с ними осложнений у грудных детей зарегистрировано не было).

Пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей рекомендуется принимать повышенное количество жидкости.

При отсутствии положительной клинической динамики следует помнить о возможности развития резистентных микроорганизмов. В подобных случаях необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии.

В связи с возможностью развития нервно-мышечной блокады в/в введение неразбавленного канамицина не рекомендуется.

При печеночной коме применяют с целью длительного угнетения бактерий кишечной флоры для уменьшения интоксикации амиаком.

▣ КАПРЕОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик.

Синонимы: Капастат; Капоцин.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 1 г, порошок для приготовления раствора для инъекций 1 г.

Описание. Представляет собой бесцветную дисульфатную соль, растворимую в воде.

Фармакологическое действие. Полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus* (МПК — 1.25-2.5 мг/л при определении в жидкой среде). Подавляет синтез белка в бактериальной клетке, оказывает бактериостатическое действие.

Эффективен только в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. При монотерапии быстро вызывает появление резистентных штаммов, имеет полную перекрестную устойчивость с виомицином и частичную — с аминогликозидами.

Оказывает тератогенное действие (аномалии развития скелета в экспериментах на крысах).

Фармакокинетика. Практически не всасывается в ЖКТ (менее 1 %). $T_{C_{max}}$ в плазме — через 1-2 ч после в/м введения 1 г и ее величина составляет 20-47 мг/л; после 10 ч — 4 мг/л. После в/в 1 ч инфузии в дозе 1 г C_{max} составляет 30-50 мг/л. АУС при в/в и в/м введении одинакова. Не проходит через ГЭБ, проникает через плацентарный барьер.

Не метаболизируется. Выводится в основном почками (в течение 12 ч — 50-60 % дозы) путем клубочковой фильтрации в неизменном виде, в небольших количествах — с желчью.

Не кумулирует при ежедневном введении в дозе 1 г в течение 30 дней. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ увеличивается и появляется тенденция к кумуляции.

Показания. Туберкулез легких (в т. ч. при неэффективности и непереносимости ЛС I ряда).

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст (до 12 лет — безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью. Почечная недостаточность, нарушения слуха, дегидратация, миастения gravis, паркинсонизм, пожилой возраст.

Режим дозирования. В/м (глубоко) и в/в, по 1 г 1 раз в сутки (не более 20 мг/кг/сут) в течение 60-120 дней, далее по 1 г 2 или 3 раза в неделю в течение 12-24 мес, в комбинации с другими противотуберкулезными ЛС.

Больным с нарушениями функции почек следует уменьшить дозу в соответствии с КК: при анурии суточная доза — 1.29 мг/кг, в течение 48 ч — 2.58 мг/кг, 72 ч — 3.87 мг/кг;

при КК 10 мл/мин за 24 ч — 2.43 мг/кг, 48 ч — 4.87 мг/кг, 72 ч — 7.3 мг/кг;

при КК 20 мл/мин за 24 ч — 3.58 мг/кг, 48 ч — 7.16 мг/кг, 72 ч — 10.7 мг/кг;

при КК 30 мл/мин за 24 ч — 4.72 мг/кг, 48 ч — 9.45 мг/кг, 72 ч — 14.2 мг/кг;

при КК 40 мл/мин за 24 ч — 5.87 мг/кг, 48 ч — 11.7 мг/кг;

при КК 50 мл/мин за 24 ч — 7.01 мг/кг, 48 ч — 14 мг/кг;

при КК 60 мл/мин за 24 ч — 8.16 мг/кг;

при КК 80 мл/мин за 24 ч — 10.4 мг/кг;

при КК 100 мл/мин за 24 ч — 12.7 мг/кг;

при КК 110 мл/мин за 24 ч — 13.9 мг/кг.

Для в/м введения содержимое флакона (1 г) растворяют в 2 мл 0.9 % раствора NaCl (следует подождать 2-3 мин до полного растворения содержимого). Для в/в введения раствор капреоминина разбавляют 100 мл 0.9 % раствора NaCl, вводят в течение 60 мин.

Побочные эффекты. Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (олигурия, нарушение функции почек).

Лабораторные показатели: тромбоцитопения, лейкопения, лейкоцитоз, гиперурикурия (более 20 мг/100 мл), цилиндрурия, гематурия, лейкоцитурия.

Со стороны нервной системы: нейротоксичность, нервно-мышечная блокада.

Со стороны органов чувств: ототоксичность, вестибулярные нарушения.

Местные реакции: боль и уплотнение в месте инъекции, асептический некроз.

Аллергические реакции: крапивница, макулопапулезная сыпь, гипертермия, эозинофилия.

Прочие: кровотоочивость.

Передозировка. Симптомы: головокружение, шум в ушах, вертиго (поражение слухового и вестибулярного отделов VII пары черепно-мозговых нервов), снижение общего тонуса, нервно-мышечная блокада (дыхательный паралич), гипокалиемия, гипокальциемия, гипомгнезия и нарушения электролитного баланса, острый некроз почечных канальцев.

Лечение: при нормальной функции почек — гидратация с поддержанием мочеобразования на уровне 3-5 мл/ч/кг; контроль водного баланса, уровня электролитов и КК; для устранения нервно-мышечной блокады — введение антихолинэстеразных ЛС, препаратов Ca²⁺; при выраженном нарушении функции почек — гемодиализ.

Взаимодействие. Миорелаксирующий эффект усиливается эфиром для наркоза, другими аминокликозидами, полимиксинами, цитратными консервантами крови, снижается — неостигмином.

В комбинации с другими противотуберкулезными ЛС (стрептомицин, виомицин), а также при сочетании с полимиксином, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином, неомицином, фуросемидом, этакриновой кислотой или метоксифлураном ототоксическое и нефротоксическое действие взаимно усиливается.

Особые указания. Исследование функции почек следует проводить до лечения и один раз в неделю в ходе лечения. Рекомендуются

контроль концентрации препарата в крови. До начала лечения следует провести аудиометрию и оценку вестибулярной функции. Во время лечения контролируют гематологические показатели и функцию печени.

При введении необходимо использовать все содержимое флакона.

Всегда назначается в сочетании с другими противотуберкулезными ЛС.

Во время и после хирургического вмешательства с осторожностью используют на фоне ЛС, вызывающих нервно-мышечную блокаду (особенно при высокой вероятности неполного прекращения нервно-мышечной блокады в послеоперационном периоде).

Во время лечения следует постоянно контролировать режим и схемы дозирования, правильность и регулярность выполнения назначений. В случае пропуска инъекции вводят как можно скорее, только если не наступило время введения следующей дозы; дозы не удваивают.

При отсутствии улучшения состояния в течение 2-3 нед или при появлении новых симптомов заболевания необходима консультация специалиста.

▣ **КАРБЕНИЦИЛЛИН**

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический.

Синоним — Карбенициллин.

Формы выпуска. *Парентерально*: порошок для приготовления раствора для инъекций 1 г.

Химическое название. [2S-(2альфа, 5альфа, 6бета)] -6-[(Карбокси-фенилацетил)амино] -3, 3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабипидило[3,2,0.]гептан-2-карбоновая кислота (в виде динатриевой соли).

Фармакологическое действие. Антибиотик широкого спектра действия из группы полусинтетических пенициллинов для парентерального введения. Действует бактерицидно (нарушает синтез клеточной стенки делящихся микроорганизмов): ацетилирует мембраносвязанный фермент транспептидазу, блокирует синтез пептидогликанов клеточной стенки, обуславливая осмотическую неустойчивость микроорганизмов.

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.* (индолположительные штаммы), некоторых анаэробных микроорганизмов. Разрушается под действием пенициллиназы.

Фармакокинетика. Связь с белками плазмы — 50-60 %; $T_{1/2}$ — 1-1.5 ч; TC_{max} при пероральном и парентеральном введении — около 60 мин.

Проникает в ткани и жидкости организма, включая перитонеальную жидкость, желчь, плевральный выпот, среднее ухо, слизистую оболочку кишечника, желчный пузырь, легкие и половые органы.

Метаболизируется в печени лишь незначительная часть (около 2 %).

Выводится почками (62-90 % в неизменном виде), создавая высокую концентрацию в моче. Проникает через плаценту и в грудное молоко (в низких концентрациях). Кислотоустойчив. Разрушается β -лактамазами.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой (в т. ч. смешанные аэробно-анаэробные инфекции тяжелого течения): сепсис, перитонит, инфекции органов малого таза,

мочевыводящих и желчевыводящих путей, пневмония, эмпиема плевры, колиэнтерит, менингит, абсцесс мозга, инфекции кожи и мягких тканей, гнойные осложнения после хирургических вмешательств и родов, инфицированные ожоги, средний отит.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим β -лактамам антибиотикам), беременность, ХСН, артериальная гипертензия, бронхиальная астма, экзема, язвенный колит, энтерит, ХПН, ангионевротический отек, кровотечения (в т. ч. в анамнезе).

Режим дозирования. Вводят в/м или в/в. Взрослым при тяжелом течении инфекций мочевыводящих путей — в/в капельно, в дозе 200 мг/кг/сут.

При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей — в/м, по 1-2 г каждые 6 ч.

При сепсисе, менингите, тяжелых инфекциях дыхательных путей, генерализованной инфекции мягких тканей — в суточной дозе 400-500 мг/кг, в/в капельно или в несколько введений. Максимальная суточная доза — 40 г.

При гонорейной инфекции урогенитального тракта — в/м, однократно мужчинам — 2 г, женщинам — 4 г.

Детям — в/м, в дозе 50-100 мг/кг/сут и в/в капельно, в суточной дозе 250-500 мг/кг (кратность введения — каждые 6 ч; возможна длительная инфузия).

Новорожденные массой тела до 2 кг: в/м или в/в, по 75 мг/кг каждые 12 ч в течение 1-й недели жизни, а затем — по 75 мг/кг каждые 8 ч.

Новорожденные массой тела 2 кг и более: в/м или в/в по 75 мг/кг каждые 8 ч в течение 1-й недели жизни, а затем — по 75 мг/кг каждые 6 ч.

Больным с почечной недостаточностью увеличивают интервалы между введениями.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, анафилактический шок, гиперемия кожи, ангионевротический отек, ринит, конъюнктивит, эозинофилия,

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боль в животе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, дисбактериоз, псевдомембранный энтероколит.

Со стороны органов кроветворения: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения.

Со стороны мочевыделительной системы: гиперкреатининемия, интерстициальный нефрит.

Прочие: лихорадка, артралгия, гипокалиемия и гипернатриемия (при использовании в высоких дозах), геморрагический синдром, эпилептиформные припадки, кандидоз, гиповитаминоз. При в/м введении — болезненность в месте введения; при в/в введении — флебит.

Взаимодействие. Нельзя смешивать в одном шприце с аминогликозидами.

У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками.

Усиливает эффекты непрямых и прямых антикоагулянтов, антиагрегантов и фибринолитиков.

Увеличивает вероятность побочных проявлений при сочетании с НПВП.

Выраженность бактерицидного эффекта снижается бактериостатически действующими антибиотиками (антибиотики тетрациклинового ряда, макролиды, хлорамфеникол).

Снижает эффект аминогликозидов, аминогликозиды снижают активность препарата.

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, увеличивают концентрацию карбенициллина в плазме.

Особые указания. Во время лечения необходимо контролировать протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время, так как карбенициллин подавляет агрегацию тромбоцитов.

Определение концентрации K^+ или Na^+ в сыворотке крови может потребоваться с периодическим интервалом у больных с низким резервом K^+ и у получающих цитотоксичные ЛС или диуретические ЛС одновременно с высокими дозами антибиотиков, поскольку возможно развитие гипокалиемии и гипернатриемии (в связи с высоким содержанием Na^+ в препарате).

Концентрация Na^+ в препарате составляет примерно 4.7-5.3 ммоль/г, но может достигать 6.5 ммоль на 1 г карбенициллина. Это следует учитывать при расчете общего суточного поступления Na^+ в организм у больных с ограничением его потребления.

Карбенициллин можно вводить в полость сустава, внутривенно, применять для ингаляций, для промывания полостей. Растворы готовят только перед введением.

При в/м введении не следует вводить в одно и то же место более 2 г.

☞ **КАРУБИЦИН**

Фарм. группа: противоопухолевое средство — антибиотик.

Синоним — Карминомицин.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для инъекций 5 мг.

Химическое название. (8S-цис)-8-ацетил-10-[(3-амино-2, 3, 6-тридезоксид-альфа-L-лихсо-гексопиранозил) окси]-7, 8, 9, 10-тетрагидро-1, 6, 8, 11-тетрагидрокси-5, 12-нафтацендион (в виде гидрохлорида).

Описание. Кристаллический порошок или пористая масса красного цвета. Растворим в воде.

Фармакологическое действие. Противоопухолевый антибиотик, продуцируемый лиственным грибом *Actinomyces carminata*, относится к группе антрациклинов. Подавляет рост как первичной опухоли, так и метастазов (уменьшает их размеры, вплоть до полного исчезновения). Механизм действия связан с взаимодействием с ДНК (связывается с ней путем вклинивания между парами оснований, что приводит к нарушению процессов дупликации, транскрипции и трансляции нуклеиновых кислот) и возможным свободнорадикальным механизмом ее повреждения в S фазу митоза.

Фармакокинетика. После введения активно абсорбируется различными тканями организма. Через ГЭБ не проникает.

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита — адриамицинола. $T_{1/2}$ — двухфазный (для карубицина 1-я фаза — 0.6 ч, 2-я фаза — 16.7 ч, для адриамицинола — 3.3 и 31.7 ч соответственно).

Выводится преимущественно с желчью (50 % в неизменном виде, 23 % в виде адриамицинола) и почками (менее 10 %).

Показания. В комбинации с противоопухолевыми ЛС и лучевой терапией: саркома мягких тканей (лейомиосаркома, рабдомиосаркома, липосаркома, синовиальная саркома), ретикулосаркома, лимфосаркома, рак молочной железы, рак легких, рак почек, рак печени, лимфогранулематоз, злокачественные опухоли у детей (симпатобластома, нефробластома, рабдомиосаркома), хорионэпителиома матки, лейкоз.

Противопоказания. Гиперчувствительность, ХСН, печеночная и/или почечная недостаточность, число лейкоцитов ниже 4 тыс./мкл и тромбоцитов ниже 100 тыс./мкл, подагра, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, ветряная оспа, опоясывающий лишай, беременность, период лактации.

Режим дозирования. В/в струйно. Растворы готовят ex tempore, растворяя содержимое флакона (5 мг) в 10 мл 0.9 % раствора NaCl. При продленном режиме лечения взрослым — по 0.15-0.2 мг/кг 2 раза в неделю, детям — из расчета 0.15 мг/кг. Курсовая доза для взрослых — 60-75 мг, для детей — 60 мг. При «коротком» режиме — по 0.1-0.15 мг/кг ежедневно в течение 5 дней. Интервал между курсами — 3-4 нед.

При интенсивной предшествующей лучевой или химиотерапии, а также при множественных метастазах в кости или печени разовая доза не должна превышать 10 мг, а курсовая — 50 мг. Если при предыдущем курсе лечения наблюдалась глубокая лейкопения (ниже 2 тыс./мкл) или тромбоцитопения (ниже 75 тыс./мкл), дозу уменьшают на 30 %. При длительной лейкопении или тромбоцитопении, кроме того, удлиняют интервал между курсами до 6 нед.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, стоматит, эзофагит.

Со стороны органов кроветворения: угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения).

Со стороны ССС: кардиалгия, тахикардия, развитие или усугубление СН, КМП, аритмии, снижение АД, изменения на ЭКГ.

Местные реакции: флебосклероз, гиперемия и болезненность в месте введения, при ошибочном п/к введении — некроз тканей в месте инъекции.

Прочие: нефропатия, подагрический артрит, алоpecia, суперинфекция, гиперурикемия.

Взаимодействие. Ослабляет эффекты противоподагрических ЛС.

Увеличивает вероятность развития побочных эффектов при сочетании с другими цитостатиками, иммунодепрессантами и гепатотоксичными ЛС.

Особые указания. В период лечения необходимо проводить контроль за количеством лейкоцитов и тромбоцитов в крови.

При возникновении тошноты и рвоты рекомендуется уменьшить разовую дозу и назначить противорвотные ЛС. При развитии лейкопении и тромбоцитопении лечение прекращают (при глубокой лейко- и тромбоцитопении переливают свежесцитратную кровь, лейкоцитарную и тромбоцитарную массу). Угнетение кроветворения может появиться после окончания лечения: при «продленном» режиме — непосредственно или в течение 1 нед, при «коротком» — через 1-2 нед после введения последней дозы (в связи с этим контроль за количеством лейкоцитов и тромбоцитов следует продолжать после завершения лечения еще не менее 2 нед — 2 раза в неделю).

При появлении болей в области сердца, тахикардии, изменений на ЭКГ целесообразно уменьшить разовую дозу на 30-50 % и удлинить интервалы между инъекциями.

▣ КАРФЕЦИЛЛИН

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический.

Синоним — Карфециллин.

Формы выпуска. *Внутрь*: капсулы 250 мг.

Химическое название. Карбенициллина фениловый эфир.

Фармакологическое действие. Полусинтетический пенициллин широкого спектра действия. Действует бактерицидно, нарушает синтез клеточной стенки микроорганизмов. По спектру антибактериального действия аналогичен карбенициллину. Активен в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Наибольшее значение имеет активность препарата в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus spp.* всех видов (индолположительных и индолотрицательных).

Фармакокинетика. Абсорбция — быстрая. C_{\max} в крови (1-4 мг/мл) достигается через 1 ч после введения и поддерживается на данном уровне в крови в течение 4-6 ч. В моче в концентрации 200-1000 мг/л определяется в течение 8 ч и более. Выводится почками.

Показания. Хронические рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, вызванные чувствительными микроорганизмами: цистит, пиелонефрит, уретрит, простатит и др., бессимптомная бактериурия.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. *Внутрь*, независимо от приема пищи. Разовая доза при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей и бессимптомной бактериурии составляет 0.5 г, суточная — 1.5 г. При тяжелых и хронических рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей разовая доза составляет 1 г, суточная — 3 г.

Побочные эффекты. Абдоминальные боли, тошнота, рвота, диарея (обычно проходят при отмене препарата), аллергические реакции. При длительном применении — дисбактериоз.

▣ КАСПОФУНГИН

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Кансидас.

Формы выпуска. *Парентерально*: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50, 70 мг.

Характеристика. Полусинтетическое липопептидное соединение (эхинокандин), синтезированное из продукта ферментации *Glarea lozoyensis*.

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство, подавляет синтез бета-(1,3)-D-глюкана — важнейшего компонента клеточной стенки многих рифомицетов и дрожжей, отсутствующей в клетках млекопитающих.

Обладает активностью *in vitro* против различных патогенных грибов *Aspergillus* (включая *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans* и *Aspergillus terreus*) и *Candida spp.* (включая *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lipolytica*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida pseudotropicalis* и *Candida tropicalis*).

Фармакокинетика. После однократной в/в инфузии в течение 1 ч концентрация каспофунгина в плазме снижается многофазно. Сразу после инфузии наступает короткая альфа-фаза, за которой следует бета-фаза с $T_{1/2}$ — 9-11 ч (концентрация снижается линейно между 6 и 48 ч после инфузии), в течение которой концентрация препарата в плазме снижается на порядок. Также имеется дополнительная гамма-фаза с $T_{1/2}$ — 27 ч. Преобладающим механизмом, влияющим на плазменный клиренс, является распределение. Интенсивно связывается с альбумином (приблизительно 97 %) при минимальном распределении в эритроциты. Около 92 % обнаруживается в тканях через 36-48 ч после введения разовой дозы 70 мг. В течение первых 30 ч после введения выведение и метаболизм незначительны.

Медленно метаболизируется путем гидролиза и N-ацетилирования. Подвергается также спонтанному химическому разрушению до пептидного соединения с открытым кольцом — L-747 969. Дополнительный метаболизм включает гидролиз до основных аминокислот и их производных, включая дигидроксигомотирозин и N-ацетил-дигидроксигомотирозин, которые обнаруживаются только в моче, что указывает на их быстрый почечный клиренс.

Выводится на 41 % с мочой (1.4 % в неизмененном виде) и 34 % с калом. Почечный клиренс — 0.1 мл/мин.

Концентрация каспофунгина в плазме у мужчин и женщин в 1-й день после введения разовой дозы 70 мг одинакова. После 13 ежедневных введений по 50 мг концентрация каспофунгина в плазме у некоторых женщин приблизительно на 20 % выше, чем у мужчин.

AUC у лиц пожилого возраста (65 лет и старше) на 28 % выше.

Концентрация каспофунгина у больных с незначительно выраженной печеночной недостаточностью (5-6 баллов по шкале Чайлд—Пьюга) после введения разовой дозы 70 мг выше на 55 %, при многократном введении — на 19-25 % на 7-й и 14-й день.

Показания. Системный кандидоз, включая кандидемию (в т. ч. на фоне нейтропении), эзофагеальный кандидоз, орофарингеальный кандидоз, аспергиллез у пациентов, резистентных к другим видам терапии или при ее непереносимости.

Противопоказания. Гиперчувствительность, тяжелая печеночная недостаточность, период лактации, возраст до 18 лет.

С осторожностью. Беременность.

Режим дозирования. В/в капельно, в течение не менее 1 ч.

Системный кандидоз: в первый день вводят разовую нагрузочную суточную дозу 70 мг. В последующие дни лечения суточная доза составляет 50 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения должна основываться на клинической ответной реакции пациента и данных микробиологических исследований. Общим правилом является продолжение противогрибковой терапии как минимум в течение 14 сут после последнего выделения чувствительной культуры. Пациентам, у которых сохраняется нейтропения, курс лечения может быть продлен до ее разрешения.

Эзофагеальный и орофарингеальный кандидоз: по 50 мг 1 раз в сутки.

Аспергиллез: в первый день вводят разовую нагрузочную суточную дозу 70 мг. В последующие дни суточная доза составляет 50 мг 1 раз в сутки, при необходимости доза может быть увеличена до 70 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения зависит от тяжести основного заболевания, восстановления после иммуносупрессии и клинической ответной реакции больного.

Пожилым больным (в возрасте 65 лет и старше) коррекции дозы не требуется.

При одновременном назначении с индукторами микросомального окисления в печени возможно повышение суточной дозы до 70 мг после нагрузочной дозы 70 мг.

При легкой степени печеночной недостаточностью (5-6 баллов по шкале Чайлд—Пьюга) коррекции дозы не требуется. При умеренной степени печеночной недостаточности (7-9 баллов) после начальной нагрузочной дозы 70 мг рекомендуемая доза — 35 мг/сут.

Побочные эффекты. Частые (более 1/100): гипертермия, головная боль, боль в животе, озноб, тошнота, диарея, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ, прямой и непрямой билирубин), гиперкреатининемия, анемия, флебит/тромбофлебит, кожная сыпь, зуд.

Аллергические реакции (сыпь, отек лица, зуд, ощущение жара, бронхоспазм), анафилаксия (диспноэ и усиление сыпи, возникшей ранее на фоне применения препарата).

Изменения лабораторных показателей: гипоальбуминемия, гипопроteinемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения, нейтропения, повышение АЧТВ, увеличение протромбинового времени, протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия.

Передозировка. Симптомы: не отмечалось клинически значимых симптомов при применении в наибольшей дозе — 210 мг.

Лечение: гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие. Не смешивать с другими растворами (в т. ч. содержащими декстрозу).

Эфавиренц, нелфинавир, невирапин, рифампин, дексаметазон, фенитоин или карбамазепин при одновременном назначении приводят к снижению концентрации каспофунгина в плазме.

Не влияет на фармакокинетику итраконазола, амфотерицина В, рифампина или активных метаболитов микрофенолата.

Снижает концентрацию такролимуса.

Циклоспорин повышает АУС на 35 %.

Рифампин может как ускорять, так и замедлять выведение каспофунгина.

Особые указания. Не рекомендуется одновременное применение с циклоспорином из-за возможного транзитного повышения активности АСТ и АЛТ (до 3 раз).

☞ КЕТОКОНАЗОЛ

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Ливарол.

Формы выпуска. *Вагинально:* суппозитории вагинальные 400 мг.

Химическое название. Цис-1-Ацетил-4-[4[[2-(2,4)-дихлофенил]-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4 -ил]-метокси]фенил]пиперазин.

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство, обладает активностью в отношении *Candida spp.* (в т. ч. *Candida albicans*).

Неэффективен в отношении *Trichomonas vaginalis*.

Фармакокинетика. Абсорбция — незначительная.

Показания. Вагинальный кандидоз.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

С осторожностью. Детский возраст до 12 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

Режим дозирования. Интравагинально, по 400 мг (1 свеча) в сутки в течение 3-5 дней. При необходимости можно сочетать применение таблеток (внутрь) и свечей (интравагинально).

Побочные эффекты. Местные реакции: гиперемия и раздражение слизистой оболочки влагалища, зуд влагалища; редко — гиперемия и боль в половом члене у сексуального партнера.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

Со стороны пищеварительного тракта: редко — зубная боль, боль в животе.

Взаимодействие. Этанол и другие гепатотоксичные ЛС увеличивают риск развития повреждений печеночной паренхимы. При совместном употреблении этанола возможно возникновение дисульфирамоподобных реакций.

Повышает концентрацию производных сульфонилмочевины и увеличивает риск возникновения гипогликемии.

Рифампицин и изониазид снижают концентрацию кетоконазола в плазме.

Ослабляет эффект амфотерицина В.

Повышает концентрацию в плазме циклоспорина, непрямых антикоагулянтов, дигоксина, мидазолама, триазолама и метилпреднизолона.

Увеличивает биодоступность индинавира.

Снижает стимулирующее действие кортикотропина на надпочечники.

При сочетании с терфенадином, астемизолом и цизапаридом увеличивает риск возникновения тяжелой желудочковой тахикардии, в т. ч. типа «пируэт».

Повышает риск развития кровотечения «прорыва» при одномоментном использовании пероральных контрацептивов с низким содержанием гормонов.

Усиливает токсичность фенитоина.

Антацидные и антихолинергические ЛС, H₂-гистаминоблокаторы и другие ЛС, снижающие кислотность желудочного сока, уменьшают всасывание кетоконазола.

Особые указания. Во время лечения необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, функциональное состояние печени и почек.

Если лечение кожных поражений проводилось ГКС, то кетоконазол назначают не ранее чем через 2 нед после их отмены.

У больных с ахлоргидрией или гипохлоргидрией из-за непредсказуемого снижения степени всасывания кетоконазол может оказаться малоэффективным при пероральном приеме. Употребление кислых напитков повышает всасывание кетоконазола.

📖 КЕТОКОНАЗОЛ

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Бризорал; Микозорал; Низорал; Перхотал.

Формы выпуска. *Наружно:* крем для наружного применения 20 мг/г, мазь для наружного применения 2 %, шампунь 1 %, 2 %, 20 мг/г.

Химическое название. Цис-1-ацетил-4-[4[[2-(2, 4)-дихлофенил]-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1, 3-диоксолан-4-ил]-метокси]фенил]пиперазин.

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство, обладает активностью в отношении дерматофитов, дрожжевых грибов, диморфных грибов и эумицетов. Активен также в отношении стафилококков и стрептококков.

Механизм действия заключается в ингибировании синтеза эргостерола и липидов мембраны (ТГ и фосфолипидов), необходимых для синтеза клеточной стенки грибов (грибы теряют способность к образованию нитей и колоний), и нарушении проницаемости клеточной стенки.

Предотвращает превращение бластоспор *Candida albicans* в инвазивные формы.

Фармакокинетика. При наружном применении практически не всасывается.

Показания. Грибковые инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: дерматомикозы (дерматомикоз гладкой кожи, паховая эпидермофития, эпидермофития кистей и стоп, кандидамикоз кожи, отрубевидный лишай, себорейный дерматит, вызванный *Pityrosporum ovale*, онихомикоз), фолликулит.

Для применения шампуня: плесневые микозы, микозы волос, отрубевидный лишай, себорейный дерматит, перхоть.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Наружно. Крем наносят 1 раз в сутки на пораженный участок кожи, захватывая также на 2 см здоровые участки; лечение продолжают еще несколько дней после исчезновения симптомов заболевания. Средняя продолжительность лечения кандидамикозов и плесневых микозов — 2-3 нед, дерматофитии — 2-6 нед, отрубевидного лишая — 2-3 нед, паховой эпидермофитии — 2-4 нед.

При себорейном дерматите крем применяется 1-2 раза в день в течение 2-4 нед.

Шампунь наносят на пораженные участки кожи и волос, затем через 3-5 мин смывают водой.

Для лечения плесневых микозов применяют 1 раз в день в течение 5 дней; для их профилактики — 1 раз в день в течение 3 дней.

Для лечения перхоти используют 1 % шампунь каждые 3-4 дня в течение 8 нед; для ее профилактики применяют только в случае необходимости под контролем клинических проявлений.

При себорейном дерматите — 2 % шампунь 2 раза в неделю в течение 2-4 нед; для профилактики — 1 раз в неделю каждые 1-2 нед.

При отрубевидном лишае — 2 % шампунь апплицируют на пораженные участки кожи с захватом соседних областей на 3-5 мин, затем смывают.

Побочные эффекты. Аллергические реакции (крапивница, кожная сыпь).

Местные реакции: крем — раздражение кожи, чувство жжения, контактный дерматит, шампунь — местное раздражение кожи, зуд и жжение кожи, повышенная жирность или сухость волос, выпадение волос.

Особые указания. Следует избегать попадания в глаза.

При попадании шампуня в глаза необходимо промыть их водой.

При комбинированном длительном применении с местными лекарственными формами ГКС для предотвращения развития синдрома «отмены» рекомендуется использовать ГКС утром, а кетокона-

зол — вечером, с последующей постепенной отменой ГКС в течение 2-3 нед.

Информация о наличии каких-либо неблагоприятных эффектов у детей отсутствует, эффективность и безопасность применения у них не установлены.

☞ КЕТОКОНАЗОЛ

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Бризорал; Ветозорал; Кетоконазол; Кетоконазол-ФПО; Ливарол; Микозорал; Низорал; Ороназол.

Формы выпуска. *Вагинально:* суппозитории вагинальные 400 мг;

Внутрь: капсулы 200 мг, таблетки 200 мг.

Химическое название. Цис-1-ацетил-4-[4[[2-(2, 4)-дихлофенил]-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1, 3-диоксолан-4 -ил] -метокси] фенил] пиперазин

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство, обладает активностью в отношении дерматофитов, дрожжевых грибов, диморфных грибов и эумицетов. Активен также в отношении стафилококков и стрептококков.

Механизм действия заключается в ингибировании синтеза эргостерола и липидов мембраны (ТГ и фосфолипидов), необходимых для синтеза клеточной стенки грибов (грибы теряют способность к образованию нитей и колоний), и нарушении проницаемости клеточной стенки.

Неэффективен в отношении *Aspergillus*, *Zygomycetes*.

Уменьшает образование андрогенов.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая (особенно в кислой среде желудка). Биодоступность находится в прямой зависимости от величины принятой дозы. Связывается с белками плазмы и эритроцитами. TC_{max} — 2 ч. Динамика концентрации в крови описывается биэкспоненциальной кривой. Хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма: проникает в воспалительный экссудат, слюну, желчь, мочу, ушную серу, секрет слюнных желез, фекалии, сухожилия, кожу и мягкие ткани. В незначительных количествах попадает в СМЖ и тестикулы (не создает терапевтических концентраций), проникает через плаценту и в грудное молоко.

Метаболизируется в печени (окислительное о-дезоксилирование, окислительная деградация, ароматическое гидроксилирование). Является ингибитором ферментной системы CYP_{2C19} и CYP_{3A4} , CYP_{3A5} , CYP_{3A7} .

Выводится в неизменном виде и в виде неактивных метаболитов: за 4 сут выводится 70 % от принятой дозы (57 % — с желчью и 13 % — почками). $T_{1/2}$ — 2-4 ч.

Показания. Грибковые инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: микозы ЖКТ, глаз, половых органов, хронический рецидивирующий вагинальный кандидиамироз, дерматомикозы (в т. ч. области бороды и усов, волосистой части головы, рук), онихомикозы, молочница, фолликулит, трихофития, системные грибковые инфекции (бластомикоз, кандидиамироз, паракокцидиоидоз, кокцидиоидоз, криптококкоз, гистоплазмоз, хромомикоз, споротрихоз, паронихий, грибковый сепсис, грибковая пневмония); лейшманиоз (кожный и висцеральный); отрубевидный лишай, профилактика грибковых поражений у пациентов с повышенным риском их развития; рак предстательной железы (в высоких дозах в качестве вспомогательной ан-

тиандрогенной терапии), синдром Кашина—Бека (эндемический деформирующий остеоартроз), гирсутизм (лечение в качестве ЛС 3-й или 4-й линии).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

С осторожностью. Печеночная и/или почечная недостаточность, одновременный прием потенциально гепатотоксичных ЛС, алкоголизм, ахлоргидрия, гипохлоргидрия, беременность, период лактации, детский возраст (до 2 лет) (безопасность и эффективность применения не установлены).

Режим дозирования. Внутрь, за 1 прием, во время еды.

При дерматомикозах и разноцветном лишае назначают по 200-400 мг/сут в течение 1-8 нед.

При онихомикозах — 200-400 мг/сут в течение 3-12 мес до выздоровления, включая нормализацию лабораторных показателей.

При системных микозах — по 200-400 мг/сут в течение 2 нед, затем — по 200 мг в течение 4-6 нед, до полного выздоровления.

При вульвовагинальном кандидиамикозе — по 200-400 мг в течение 3-5 дней.

При паронихии — по 200-400 мг/сут; при грибковой пневмонии, сепсисе — по 0.4-1 г/сут; при синдроме Кашина—Бека — по 600-1200 мг/сут; при других грибковых заболеваниях — по 200-400 мг.

Максимальная суточная доза для взрослых — 1 г при системных микозах и 1.2 г при раке предстательной железы (по 400 мг 3 раза в день). Длительность лечения при системных микозах — от 6 мес и более; при параокцидиозе — 3-12 мес.

Детям от 2 лет и старше при вульвовагинальном кандидиамикозе, при паронихии, грибковой пневмонии, сепсисе — 5-10 мг/кг однократно в течение 5 дней.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, боль в животе, запоры или диарея, токсический гепатит (повышение активности «печеночных» трансаминаз, гиперкреатининемия).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, парестезии.

Со стороны мочеполовой системы: гинекомастия, снижение либидо у мужчин, олигоспермия, импотенция, дисменорея, азооспермия.

Со стороны органов кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия.

Аллергические реакции: крапивница, кожная сыпь, лихорадка, экзантема, фотофобия.

Прочие: алопеция.

Взаимодействие. Этанол и другие гепатотоксичные ЛС увеличивают риск развития повреждений печеночной паренхимы. При совместном употреблении этанола возможно возникновение дисульфирамоподобных реакций.

Повышает концентрацию производных сульфонилмочевины и увеличивает риск возникновения гипогликемии.

Рифампицин и изониазид снижают концентрацию кетоконазола в плазме.

Ослабляет эффект амфотерицина В.

Повышает концентрацию в плазме циклоспорина, непрямым антикоагулянтов, дигоксина, мидазолама, триазолама и метилпреднизолона.

Увеличивает биодоступность индинавира.

Снижает стимулирующее действие кортикотропина на надпочечники.

При сочетании с терфенадином, астемизолом и цизапаридом увеличивает риск возникновения тяжелой желудочковой тахикардии, в т. ч. типа «пируэт».

Повышает риск развития кровотечения «прорыва» при одномоментном использовании пероральных контрацептивов с низким содержанием гормонов.

Усиливает токсичность фенитоина.

Антагонисты и антихолинергические ЛС, H₂-гистаминоблокаторы и другие ЛС, снижающие кислотность желудочного сока, уменьшают всасывание кетоконазола.

Особые указания. Во время лечения необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, функциональное состояние печени и почек.

Если лечение кожных поражений проводилось ГКС, то кетоконазол назначают не ранее чем через 2 нед после их отмены.

У больных с ахлоргидрией или гипохлоргидрией из-за непредсказуемого снижения степени всасывания кетоконазол может оказаться малоэффективным при пероральном приеме. Употребление кислых напитков повышает всасывание кетоконазола.

▣ КЛАРИТРОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-макролид.

Синонимы: Биноклар; Веро-Кларитромицин; Клабакс; Кларбакт; Клацид; Клацид СР; Клеримед; Фромилид.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 125 мг/5 мл, порошки для приготовления суспензии для приема внутрь 125 мг/5 мл, таблетки покрытые оболочкой 0.5 г, 250 мг, таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой 0.5 г;

Парентерально: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0.5 г.

Химическое название. 6-О-метилэритромицин = (2R,3S,4S,5R,6R,8R,10R,11R,12S,13R)-3-(2,6-Дидеокси-3-С, 30 диметил-а-L-рибогексопиранозилокси)-11, 12-дигидрокси-6-метокси-2,4,6,8,10,12-гексаметил-9-оксо- 5-(3, 4, 6-тридеокси-3-диметиламино-b-D-ксило-гексопиран.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок, растворим в ацетоне, умеренно растворим в метаноле, этаноле, ацетонитриле и практически нерастворим в воде.

Фармакологическое действие. Полусинтетический макролидный бактериостатический антибиотик широкого спектра действия. Нарушает синтез белка микроорганизмов (связывается с 50S субъединицей мембраны рибосом микробной клетки). Действует на вне- и внутриклеточно расположенных возбудителей. Активен в отношении: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*Haemophilus parainfluenzae*), *Haemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Helicobacter pylori* (*Campylobacter*), *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Propionibacterium acne*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium cansasii*, *Mycobacterium marinom*, *Staphylococ-*

cus aureus, *Ureaplasma urealyticum*, *Toxoplasma gondii*, *Corynebacterium spp.*, *Borrelia burgdorferi*, *Pasteurella multocida*, некоторых анаэробов (*Eubacter spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides melaninogenicus*), менее активен в отношении *Micobacterium tuberculosis*.

Фармакокинетика. Абсорбция — быстрая. Пища замедляет всасывание, существенно не влияя на биодоступность. Биодоступность кларитромицина в форме суспензии эквивалентна или несколько больше, чем при приеме в виде таблеток. Связь с белками плазмы — более 90 %. После однократного приема регистрируются 2 пика C_{\max} . Второй пик обусловлен способностью препарата концентрироваться в желчном пузыре с последующим постепенным или быстрым высвобождением. TC_{\max} при пероральном приеме 250 мг — 1-3 ч.

После приема внутрь 20 % от принятой дозы быстро гидроксिलируется в печени ферментами цитохрома CYP_{3A4}, CYP_{3A5} и CYP_{3A7} с образованием основного метаболита — 14-гидроксикларитромицина, обладающего выраженной противомикробной активностью в отношении *Haemophilus influenzae*. Является ингибитором ферментной системы CYP_{3A4}, CYP_{3A5} и CYP_{3A7}.

При регулярном приеме по 250 мг/сут C_{ss} неизмененного препарата и его основного метаболита — 1 мкг/мл и 0.6 мкг/мл соответственно; $T_{1/2}$ — 3-4 ч и 5-6 ч соответственно. При увеличении дозы до 500 мг/сут C_{ss} неизмененного препарата и его метаболита в плазме — 2.7-2.9 и 0.83-0.88 мкг/мл соответственно; $T_{1/2}$ — 4.8-5 ч и 6.9-8.7 ч соответственно. В терапевтических концентрациях накапливается в легких, коже и мягких тканях (в них концентрации в 10 раз превышают уровень в сыворотке крови).

Выделяется почками и с каловыми массами (20-30 % — в неизменной форме, остальное — в виде метаболитов). При однократном приеме 250 мг и 1.2 г почками выделяется 37.9 и 46 %, с каловыми массами — 40.2 и 29.1 % соответственно.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: инфекции верхних дыхательных путей (ларингит, фарингит, тонзиллит, синусит), нижних отделов дыхательных путей (бронхит, пневмония, атипичная пневмония), кожи и мягких тканей (фолликулит, фурункулез, импетиго, раневая инфекция), средний отит; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, микобактериоз, хламидиоз.

Противопоказания. Гиперчувствительность, порфирия, беременность (I триместр), период лактации, одновременный прием цизаприда, пимозида, терфенадина.

С осторожностью. Почечная и/или печеночная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь, взрослые и дети старше 12 лет — по 250-500 мг 2 раза в сутки. Длительность лечения — 6-14 дней.

При тяжелом течении инфекций или в случае затруднения перорального применения назначают в виде в/в инъекций в дозе 500 мг/сут в течение 2-5 дней, с дальнейшим переводом на пероральный прием 500 мг/сут. Общая длительность лечения составляет 10 дней.

При лечении инфекций, вызванных *Mycobacterium avium*, синуситах, а также тяжелых инфекциях (в т. ч. вызванных *Haemophilus influenzae*) назначают внутрь, по 0.5-1 г 2 раза в день (максимально — 2 г). Длительность лечения — 6 мес и более. Детям назначается в виде суспензии в дозе 7.5 мг/кг каждые 12 ч. Максимальная суточная доза — 500 мг. Длительность лечения — 7-10 дней.

У больных с ХПН (КК менее 30 мл/мин или концентрации сывороточного креатинина более 3.3 мг/100 мл) — 250 мг/сут (однократно), при тяжелых инфекциях — по 250 мг 2 раза в сутки. Максимальная длительность лечения у пациентов этой группы — 14 дней.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, тревожность, страх, бессонница, «кошмарные» сновидения; редко — дезориентация, галлюцинации, психоз, деперсонализация, спутанность сознания.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, диарея, стоматит, глоссит, повышение активности «печеночных» трансаминаз, холестатическая желтуха, редко — псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, изменение вкуса (дисгевзия); в единичных случаях — потеря слуха, проходящая после отмены препарата.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: редко — тромбоцитопения (необычные кровотечения, кровоизлияния).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), анафилактикоидные реакции.

Прочие: развитие устойчивости микроорганизмов.

Передозировка. Симптомы: нарушение функции ЖКТ, головная боль, спутанность сознания.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия.

Взаимодействие. Не допускается одновременное применение с цизапридом, пимозидом, терфенадином.

При одновременном приеме увеличивает концентрацию в крови ЛС, метаболизирующихся в печени с помощью ферментов цитохрома Р-450, — непрямым антикоагулянтов, карбамазепина, теофиллина, астемизола, цизаприда, терфенадина (в 2-3 раза), триазолама, мидазолама, циклоспорина, дизопирамида, фенитоина, рифабутина, ловастатина, дигоксина, алколоидов спорыньи и др.

Уменьшает абсорбцию зидовудина (между применением ЛС необходим интервал не менее 4 ч).

Возможно развитие перекрестной резистентности между кларитромицином, линкомицином и клиндамицином.

Особые указания. При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов сыворотки крови.

С осторожностью назначают на фоне ЛС, метаболизирующихся печенью (рекомендуется измерять их концентрацию в крови).

В случае совместного назначения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать протромбиновое время.

При заболеваниях сердца в анамнезе не рекомендуется одновременный прием с терфенадином, цизапридом, астемизолом.

📖 КЛИНДАМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-линкозамид.

Синонимы: Далацин; Далацин Т; Клиндацин.

Формы выпуска. Наружно: гель для наружного применения 1 %;

Вагинально: крем вагинальный 2 %, суппозитории вагинальные 100 мг.

Химическое название. (2S-транс)-метил-7-хлор-6, 7, 8-тридезокси-6-[[[1-метил-4-пропил-2-пирролидинил) карбонил] амино] -1-тио-L-трео-альфа-D-галакто-октопиранозид (и в виде моногидрохлорида, моногидрохлорида моногидрата и фосфата).

Фармакологическое действие. Бактериостатический антибиотик из группы линкозамидов, обладает широким спектром действия, связывается с 50S субъединицей рибосомальной мембраны и подавляет синтез белка в микробной клетке. В отношении ряда грамположительных кокков возможно бактерицидное действие. Активен в отношении *Staphylococcus spp.* (в т. ч. *Staphylococcus epidermidis*, продуцирующих и не продуцирующих пенициллиназу), *Streptococcus spp.* (исключая *Enterococcus faecalis*), *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Mycoplasma spp.*, анаэробных и микроаэрофильных грамположительных кокков (включая *Peptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.*), *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Bacteroides spp.* (включая *Bacteroides fragilis* и *Prevotella melaninogenica*), *Fusobacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, эубактериум и *Actinomyces israelii*. Большинство штаммов *Clostridium perfringens* чувствительны к клиндамицину, но другие виды *Clostridium spp.* (в т. ч. *Clostridium sporogenes*, *Clostridium tertium*) устойчивы к его действию, в связи с чем при инфекциях, вызванных *Clostridium spp.*, рекомендуется определение антибиотикограммы. Между клиндамицином и линкомицином существует перекрестная устойчивость.

Фармакокинетика. После однократного интравагинального введения 100 мг 4 % от введенной дозы подвергается системной абсорбции. C_{\max} в плазме — 20 нг/мл.

Показания. Крем вагинальный — вагинит, вызванный чувствительными к ЛС микроорганизмами.

Гель — угревая сыпь.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность I триместр (для вагинального крема).

Режим дозирования. Интравагинально: крем вагинальный назначают в однократной дозе — 100 мг клиндамицина (I аппликатор) на ночь, курс лечения — 3-7 дней.

Наружно: гель для наружного применения наносят на область поражения 2-3 раза в сутки.

Побочные эффекты. Аллергические реакции. Крем вагинальный — раздражение в месте нанесения, цервицит, вагинит, развитие суперинфекции (грибковый вагинит).

Гель — раздражение (в месте нанесения), контактный дерматит. При резорбции имеется вероятность развития системных побочных эффектов, в т. ч. в редких случаях — псевдомембранозного энтероколита.

Взаимодействие. Несовместим с растворами, содержащими комплекс витаминов группы В, аминогликозидами, ампициллином, кальция глюконатом и магния сульфатом.

Проявляет антагонизм с эритромицином.

Особые указания. Вагинальный крем не рекомендуется использовать одновременно с другими интравагинальными ЛС.

📖 КЛИНДАМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-линкозамид.

Синонимы: Далацин Ц; Далацин Ц фосфат; Клиндамицин; Клиндафер.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления сиропа 75 мг/5 мл, капсулы 75, 150, 300 мг;

Парентерально: раствор для инъекций 150 мг/мл, 300 мг.

Химическое название. (2S-транс)-метил-7-хлор-6, 7, 8-тридезоксиг-6-[[[(1-метил-4-пропил-2-пирролидинил) карбонил]амино]-1-тио-L-трео-альфа-D-галакто-октопиранозид (и в виде моногидрохлорида, моногидрохлорида моногидрата и фосфата).

Фармакологическое действие. Антибиотик группы линкозамидов. Обладает широким спектром действия, бактериостатик, связывается с 50S субъединицей рибосомальной мембраны и подавляет синтез белка в микробной клетке. В отношении ряда грамположительных кокков возможно бактерицидное действие. Активен в отношении *Staphylococcus spp.* (в т. ч. *Staphylococcus epidermidis*, продуцирующих пенициллиназу), *Streptococcus spp.* (исключая *Enterococcus spp.*), *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, споро- и неспорообразующих анаэробов и микроаэрофильных грамположительных кокков (включая *Peptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.*), *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Mycoplasma spp.*, *Bacteroides spp.* (включая *Bacteroides fragilis* и *Prevotella melaninogenica*), *Fusobacterium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Eubacter spp.*, *Actinomyces spp.*

Большинство штаммов *Clostridium perfringens* чувствительны к клиндамицину, однако, поскольку другие виды клостридий (*Clostridium sporogenes*, *Clostridium tertium*) устойчивы к действию клиндамицина, то при инфекциях, вызванных *Clostridium spp.*, рекомендуется определение антибиотикограммы.

Клинически не эффективен против *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Helibacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*.

Между клиндамицином и линкомицином существует перекрестная устойчивость. Эффективен при терапии бессимптомного дифтерийного носительства (недельный курс терапии, перорально).

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая (90 %), прием пищи замедляет абсорбцию, но не меняет степени всасывания. $T_{C_{max}}$ при пероральном приеме 0.75-1 ч, при в/м введении — 1 ч (у детей) и 3 ч (у взрослых), при в/в введении — к концу инфузии. Связь с белками плазмы — 92-94 %. В терапевтически значимых концентрациях накапливается в миндалинах, слюне, мышцах, костной ткани (в среднем 40 % от его концентрации в плазме), синовиальной жидкости (50 %), мокроте (30-75 %), бронхах, легких, плевре, плевральной жидкости (50-90 %), желчных протоках, аппендиксе, фаллопиевых трубах, трофических язвах, ранах, гное (30 %), простате, грудном молоке (50-100 %), крови плода (40 %), перитонеальной жидкости (50 %), не проникает через неповрежденный ГЭБ (при воспалении мозговых оболочек проницаемость ГЭБ увеличивается).

Метаболизируется преимущественно в печени (70-80 %) с образованием активных (N-диметилклиндамицин и клиндамицинсульфоксид) и неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ у взрослых — 2.4-3 ч (при тяжелой почечной недостаточности удлиняется до 3-5 ч), у грудных детей и детей более старшего возраста — 2.5-3.4 ч, у недоношенных новорожденных — 6.3-8.6 ч. Выводится в течение 4 сут почками (10 %) и через кишечник (3.6 %) в виде активного препарата, остальное — в виде неактивных метаболитов.

Не кумулирует, не выводится с помощью гемодиализа и перитонеального диализа.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: инфекции ЛОР-органов (в т. ч. тонзиллит, фарингит, синусит, средний отит); инфекции органов дыхания (бронхит, пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры, фиброзирующий альвеолит); инфекции костей и суставов (остеомиелит, септический артрит); гнойные инфекции кожи и мягких тканей (в т. ч. акне, фурункулы, флегмона, импетиго, панариций, инфицированные раны, абсцессы, рожа); сепсис (прежде всего анаэробная); инфекции тазовых органов и внутрибрюшные инфекции (в т. ч. перитонит, абсцессы органов брюшной полости при условии одновременного применения ЛС, активных в отношении грамотрицательных аэробных микробов); гинекологические заболевания (эндометрит, аднексит, кольпит, абсцессы фаллопиевых труб и яичников, сальпингит, пельвиоперитонит); инфекции полости рта (в т. ч. периодонтальный абсцесс); токсоплазменный энцефалит, малярия (вызванная *Plasmodium falciparum*), пневмония (вызываемая *Pneumocystis carinii*), сепсис; эндокардит, хламидиоз; скарлатина; дифтерия.

Противопоказания. Гиперчувствительность, детский возраст (до 1 мес).

С осторожностью. Миастения, бронхиальная астма, язвенный колит (в анамнезе), тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь, взрослые: 150 мг каждые 6 ч, при тяжелом течении инфекций разовая доза может быть увеличена до 300–450 мг. Дети: 8–25 мг/кг/сут (в зависимости от степени тяжести инфекции), разделенные на 3–4 приема.

При лечении кольпитов, вызванных *Chlamydia trachomatis*, назначают по 450 мг 4 раза в сутки в течение 10–14 дней.

В/м или в/в: взрослым — 300 мг 2 раза в день. При инфекциях средней тяжести — 150–300 мг 2–4 раза в сутки, при тяжелом течении инфекций — 1.2–2.7 г/сут за 2–4 введения. При опасных для жизни инфекциях в/в доза может быть увеличена до 4.8 г/сут.

Детям назначают 10–40 мг/кг/сут, разделенные на 3–4 приема.

Для в/в введения разводят до получения концентрации не выше 6 мг/мл; разбавленный раствор вводят в/в капельно в течение 10–60 мин.

Схема разведения и продолжительность инфузии: доза, объем растворителя и длительность инфузии (соответственно): 300 мг — 50 мл — 10 мин; 600 мг — 100 мл — 20 мин, 900 мг — 150 мл — 30 мин; 1200 мг — 200 мл — 45 мин. Не рекомендуется введение более чем 1.2 г в течение 1 ч инфузии.

Раствор используется в течение 24 ч с момента приготовления. При лечении колитов, вызванных *Clostridium difficile*, сразу целесообразно сочетанное назначение с ванкомицином на протяжении 10 дней по 500 мг — 2 г в день, разделяя на 3 или 4 равные дозы.

Пациентам с тяжелой почечной/печеночной недостаточностью требуется коррекция дозы.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: редко — нарушение нервно-мышечной проводимости.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, тошнота, диарея, рвота, эзофагит, псевдомембранозный энтероколит, гепатотоксичность, гипербилирубинемия, желтуха, дисбактериоз.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны ССС: при быстром в/в введении — снижение АД, вплоть до коллапса.

Аллергические реакции: редко — макулопапулезная сыпь, крапивница, зуд; в отдельных случаях — эксфолиативный и везикулобуллезный дерматит, эозинофилия, анафилактоидные реакции.

Местные реакции: болезненность (в месте в/м инъекции), тромбоблебит (в месте в/в инъекции).

Прочие: развитие суперинфекции.

Взаимодействие. Несовместим с растворами, содержащими комплекс витаминов группы В, аминогликозидами, ампициллином, фенитоином, барбитуратами, аминофиллином, кальция глюконатом и магния сульфатом.

Проявляет антагонизм с эритромицином и хлорамфениколом.

Усиливает действие конкурентных миорелаксантов.

При одновременном применении с опиоидными (наркотическими) анальгетиками возможно усиление вызываемого ими угнетения дыхания (вплоть до апноэ).

Одновременное назначение с противодиарейными ЛС, снижающими моторику ЖКТ, увеличивает риск развития псевдомембранозного колита.

Аминогликозиды расширяют спектр противомикробного действия; усиливает (взаимно) эффект рифампицина.

Особые указания. Псевдомембранозный колит может появляться как на фоне приема клиндамицина, так и через 2-3 нед после прекращения лечения (3-15 % случаев); проявляется диареей, лейкоцитозом, лихорадкой, болями в животе (иногда сопровождающимися выделением с каловыми массами крови и слизи). При возникновении этих явлений в легких случаях достаточно отмены лечения и применения ионообменных смол (колестирамин, колестипол), в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, назначение ванкомицина в дозе 125-500 мг 4 раза в сутки, или бацитрацина в дозе 25 тыс. ЕД 4 раза в сутки в течение 7-10 дней, или метронидазола по 500 мг 3 раза в сутки. Нельзя применять ЛС, тормозящие перистальтику кишечника.

Безопасность применения препарата у новорожденных не установлена. Раствор содержит бензиловый спирт, который может привести к развитию синдрома удушья у недоношенных детей. По «жизненным» показаниям новорожденным назначают в дозе 15-20 мг/кг/сут в 3-4 приема, в некоторых случаях может быть эффективной и меньшая доза.

При длительной терапии детей необходим периодический контроль формулы крови и функционального состояния печени.

При назначении препарата в высоких дозах необходим контроль концентрации клиндамицина в плазме.

Не следует назначать для лечения менингита.

Быстрое в/в введение может привести к развитию острой недостаточности ЛЖ и снижению АД.

☞ КЛОТРИМАЗОЛ

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Амиклон; Антифунгол; Имидил; Йенамазол 100; Кандибене; Кандид; Кандид-В6; Канестен; Канизон; Катризол; Кломазол; Клотримазол; Клотримазол-Акри; Клотримафарм; Менстан; Фактодин; Фунгинал; Фунгинал В.

Формы выпуска. *Наружно:* крем для наружного применения 1 %, мазь для наружного применения 1 %, порошок для наружного применения 1 %, раствор для наружного применения 1 %;

Вагинально: крем вагинальный 1, 2 %, таблетки вагинальные 0.5 г, 100, 200 мг.

Химическое название. 1-[-(хлорфенил)дифенилметил]-1H-имидазол.

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, практически нерастворимый в воде, хорошо растворим в хлороформе, полиэтиленгликоле 400 и этаноле.

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство из группы производных имидазола для наружного и местного (интравагинального) применения, снижает синтез эргостерола, являющегося составной частью клеточной мембраны микробной стенки, и приводит к изменению ее структуры и свойств, что в конечном счете вызывает лизис микробной клетки.

В малых концентрациях действует фунгистатически, а в больших — фунгицидно, причем не только на пролиферирующие клетки. В фунгицидных концентрациях взаимодействует с митохондриальными и пероксидазными ферментами, в результате чего происходит увеличение концентрации перекиси водорода до токсического уровня, что также способствует разрушению грибковых клеток.

Активен в отношении патогенных дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*), дрожжевых и плесневых грибов (рода *Candida*, *Torulopsis glabrata*, рода *Rhodotorula*, *Malassezia furfur*), возбудителей разноцветного лишая, эритразмы, грамположительных (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium minutissimum*) и грамотрицательных бактерий (*Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*), *Trichomonas vaginalis*.

Фармакокинетика. Плохо всасывается через кожу и слизистые оболочки и практически не оказывает системного действия. Накапливается в роговом слое эпидермиса, проникает в кератин ногтей. Концентрация в глубоких слоях эпидермиса выше, чем МПК для дерматофитов.

При интравагинальном введении абсорбируется не более 3-10 % от введенной дозы.

В печени быстро метаболизируется до неактивных метаболитов.

Высокие концентрации в вагинальном секрете и низкие концентрации в крови сохраняются в течение 48-72 ч.

Показания. Грибковые поражения кожи и слизистых оболочек: дерматомикоз, дерматофития, трихофития, эпидермофития, микроспория, кандидамикоз, стоматит, межпальцевая грибковая эрозия, грибковая паронихия; микозы, осложненные вторичной пиодермией; кандидозный вульвит, вульвовагинит, баланит, трихомониаз; отрубевидный лишай, разноцветный лишай, эритразма; санация родовых путей перед родами.

Противопоказания. Гиперчувствительность, менструальный период (для вагинальных форм), беременность (I триместр).

С осторожностью. Период лактации.

Режим дозирования. Наружно. Крем, мазь, лосьон или раствор наносят тонким слоем на пораженные участки кожи и слизистых оболочек 2-3 раза в день (3-4 для раствора) и осторожно втирают.

Разовая доза на площадь поверхности размером с ладонь — столбик крема длиной 5 мм или 10-20 кап раствора.

Курс лечения в среднем составляет около 4 нед, по его завершении (при исчезновении клинических проявлений) целесообразно продолжить лечение еще в течение 14 дней.

Длительность терапии эритразмы — 2-4 нед, разноцветного лишая — 1-3 нед.

Перед смазыванием стопы моют теплой водой с мылом, тщательно вытирают, особенно между пальцами. При грибковых поражениях кожи ног после достижения терапевтического эффекта рекомендуется продолжить лечение в течение 2-3 нед.

Вагинальный крем или гель вводят порциями по 5 г глубоко во влагалище 1 раз в сутки в течение 3 дней. При кандидозном вульвите или баланите используют 2-3 раза в сутки в течение 1-2 нед. Вагинальные таблетки вводят глубоко во влагалище: 500 мг однократно, или по 200 мг в течение 3 дней, или по 100 мг 6-7 дней (1 раз в день, вечером). Курс лечения обычно сочетают с обработкой наружных половых органов кремом, мазью или раствором. При необходимости курс лечения можно повторить. Для санации родовых путей рекомендуется однократное введение одной таблетки. При уретрите проводят инстилляцию 1 % раствора в уретру в течение 6 дней.

Побочные эффекты. Местные реакции: жжение, отек, раздражение и шелушение кожи, парестезии, эритематозные высыпания, появление волдырей.

Аллергические реакции (зуд, крапивница).

При интравагинальном введении — зуд, жжение, гиперемия и отек слизистой оболочки; выделения из влагалища, головная боль, гастралгия, учащенное мочеиспускание, интеркуррентный цистит, ощущение жжения в половом члене у полового партнера, боль во время полового акта.

Взаимодействие. Амфотерицин В, нистатин, натамицин снижают эффективность клотримазола при одновременном их применении.

Особые указания. Для предотвращения реинфекции необходимо одновременное лечение половых партнеров. Во II, III триместрах беременности использование вагинального аппликатора нежелательно. При трихомонозе рекомендуется сочетать лечение с химиотерапевтическими ЛС (метронидазол внутрь).

После нанесения крема не следует накладывать окклюзионные повязки.

Необходимо избегать попадания на слизистую оболочку глаз.

У больных с печеночной недостаточностью следует периодически контролировать функциональное состояние печени.

При появлении признаков гиперчувствительности или раздражения лечение прекращают.

При отсутствии эффекта в течение 4 нед следует подтвердить диагноз.

☒ КО-ТРИМОКСАЗОЛ

Фарм. группа: противомикробное комбинированное средство (сульфаниламид + фолиевой кислоты синтеза ингибитор).

Синонимы: Бактрим; Бактрим форте; Берлоцид; Би-Септин; Бикотрим; Бисептин; Бисептол; Брифесептол; Гросептол; Двасептол; Ко-тримоксазол; Ко-тримоксазол-ICN; Ко-тримоксазол-Акри; Ко-тримоксазол-Биосинтез; Ко-тримоксазол-СТИ; Ко-тримоксазол-Тева; Ко-тримоксазол-ФПО; Котримоксазол Вагхэм; Котримол; Ориприм; Ранкотрим; Септрин; Суметролим; Циплин.

Формы выпуска. *Внутрь*: сироп 30 мг/мл, 240 мг, 5 мл, суспензия для приема внутрь 240, 480 мг, 5 мл, суспензия для приема внутрь 240 мг, 5 мл, таблетки 0.96 г, 100 мг + 20 мг, 120, 480 мг, таблетки 120 мг, таблетки покрытые оболочкой 0.96 г;

Парентерально: раствор для внутривенного введения 480 мг, раствор для инфузий 480 мг, раствор для инъекций 480 мг.

Фармакологическое действие. Комбинированный противомикробный препарат, состоящий из сульфаметоксазола и триметоприма. Сульфаметоксазол, сходный по строению с ПАБК, нарушает синтез дигидрофолиевой кислоты в бактериальных клетках, препятствуя включению ПАБК в ее молекулу. Триметоприм усиливает действие сульфаметоксазола, нарушая восстановление дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую — активную форму фолиевой кислоты, ответственную за белковый обмен и деление микробной клетки.

Является бактерицидным препаратом широкого спектра действия, активен в отношении следующих микроорганизмов: *Streptococcus spp.* (гемолитические штаммы более чувствительны к пенициллину), *Staphylococcus pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli* (включая энтеротоксигенные штаммы), *Salmonella spp.* (включая *Salmonella typhi* и *Salmonella paratyphi*), *Vibrio cholerae*, *Bacillus anthracis*, *Haemophilus influenzae* (включая ампициллиноустойчивые штаммы), *Listeria spp.*, *Nocardia asteroides*, *Bordetella pertussis*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pasteurella spp.*, *Francisella tularensis*, *Brucella spp.*, *Mycobacterium spp.* (в т. ч. *Mycobacterium leprae*), *Citrobacter*, *Enterobacter spp.*, *Legionella pneumophila*, *Providencia*, некоторые виды *Pseudomonas* (кроме *Pseudomonas aeruginosa*), *Serratia marcescens*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Morganella spp.*, *Pneumocystis carinii*; *Chlamydia spp.* (в т. ч. *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*); простейшие: *Plasmodium spp.*, *Toxoplasma gondii*, патогенные грибы, *Actinomyces israelii*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Leishmania spp.*

Устойчивы к препарату: *Corynebacterium spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema spp.*, *Leptospira spp.*, вирусы.

Угнетает жизнедеятельность кишечной палочки, что приводит к уменьшению синтеза тимина, рибофлавина, никотиновой кислоты и других витаминов группы В в кишечнике.

Продолжительность терапевтического эффекта составляет 7 ч.

Фармакокинетика. При пероральном приеме абсорбция — 90 %. TC_{max} — 1-4 ч, терапевтический уровень концентрации сохраняется 7 ч после однократного приема. Хорошо распределяется в организме. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер и в грудное молоко. В легких и моче создает концентрации, превышающие содержание в плазме. В меньшей степени накапливается в бронхиальном секрете, влагалищных выделениях, секрете и ткани предстательной железы, жидкости среднего уха (при его воспалении), СМЖ, желчи, костях, слюне, водянистой влаге глаза, грудном молоке, интерстициальной жидкости. Связь с белками плазмы — 66 % у сульфаметоксазола, у триметоприма — 45 %.

В большей степени метаболизируется сульфаметоксазол с образованием ацетилированных производных. Метаболиты не обладают противомикробной активностью.

Выводится почками в виде метаболитов (80 % в течение 72 ч) и в неизменном виде (20 % сульфаметоксазола, 50 % триметоприма); незначительное количество — через кишечник. $T_{1/2}$ сульфаметоксазола — 9-11 ч, триметоприма — 10-12 ч, у детей — существенно меньше

и зависит от возраста: до 1 года — 7-8 ч, 1-10 лет — 5-6 ч. У пожилых и пациентов с нарушением функции почек $T_{1/2}$ увеличивается.

Показания. Инфекции мочеполовых органов: уретрит, цистит, пиелит, пиелонефрит, простатит, эпидидимит, гонорея (мужская и женская), мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема, паховая гранулема;

инфекции дыхательных путей: бронхит (острый и хронический), бронхоэктатическая болезнь, крупозная пневмония, бронхопневмония, пневмоцистная пневмония;

инфекции ЛОР-органов: средний отит, синусит, ларингит, ангина; скарлатина;

инфекции ЖКТ: брюшной тиф, паратиф, сальмонеллоносительство, холера, дизентерия, холецистит, холангит, гастроэнтериты, вызванные энтеротоксичными штаммами *Escherichia coli*;

инфекции кожи и мягких тканей: акне, фурункулез, пиодермия, раневые инфекции;

остеомиелит (острый и хронический) и другие остеоартикулярные инфекции, бруцеллез (острый), южноамериканский бластомикоз, малярия (*Plasmodium falciparum*), токсоплазмоз (в составе комплексной терапии).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к сульфаниламидам), печеночная и/или почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин), апластическая анемия, V_{12} -дефицитная анемия, агранулоцитоз, лейкопения, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность, период лактации, пневмоцистная пневмония и возраст до 6 лет (для в/м введения), детский возраст (до 3 мес — для перорального приема), гипербилирубинемия у детей.

С осторожностью. Дефицит фолиевой кислоты, бронхиальная астма, заболевания щитовидной железы.

Режим дозирования. Внутрь, в/в, в/м. В каждой лекарственной форме количественное соотношение триметоприма и сульфаметоксазола 1:5.

Внутрь (таблетки), взрослым и детям старше 12 лет — 960 мг однократно или 480 мг 2 раза в сутки. При тяжелом течении инфекций — по 480 мг 3 раза в сутки, при хронических инфекциях поддерживающая доза — 480 мг 2 раза в сутки. Дети 1-2 лет — 120 мг 2 раза в сутки, 2-6 лет — 120-240 мг 2 раза в сутки, 6-12 лет — 240-480 мг 2 раза в сутки.

Суспензия: дети 3-6 мес — 120 мг 2 раза в сутки, 7 мес—3 года — 120-240 мг 2 раза в сутки, 4-6 лет — 240-480 мг 2 раза в сутки, 7-12 лет — 480 мг 2 раза в сутки, взрослые и дети старше 12 лет — 960 мг 2 раза в сутки. Сироп для детей: дети 1-2 лет — 120 мг 2 раза в сутки, 2-6 лет — 180-240 мг 2 раза в сутки, 6-12 лет — 240-480 мг 2 раза в сутки.

Минимальная длительность лечения — 4 дня; после исчезновения симптомов терапию продолжают в течение 2 дней. При хронических инфекциях курс лечения более длительный. При остром бруцеллезе — 3-4 нед, при брюшном тифе и паратифе — 1-3 мес.

Для профилактики рецидивов хронических инфекций мочевыводящих путей взрослым и детям старше 12 лет — 480 мг 1 раз в сутки на ночь, детям до 12 лет — 12 мг/кг/сут. Продолжительность лечения — 3-12 мес. Курс лечения острого цистита у детей 7-16 лет — 480 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней.

При гонорее — 1920-2880 мг/сут за 3 приема.

При гонорейном фарингите (при повышенной чувствительности к пенициллину) — 4320 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней. При пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, — 120 мг/кг/сут с интервалом 6 ч в течение 14 дней.

Парентерально: в/м взрослым и детям старше 12 лет — 480 мг каждые 12 ч, дети 6-12 лет — 240 мг каждые 12 ч.

В/в капельно, взрослым и детям старше 12 лет — 960-1920 мг каждые 12 ч, дети 6-12 лет — 480 мг 2 раза в сутки; 6 мес—5 лет — 240 мг 2 раза в сутки; 6 нед—5 мес — 120 мг 2 раза в сутки.

Для достижения максимальной эффективности постоянная концентрация триметоприма в плазме или сыворотке должна поддерживаться на уровне 5 мкг/мл или выше.

Малярия, вызываемая *Plasmodium falciparum*, — в/в инфузии (1920 мг 2 раза в сутки) в течение 2 дней. Детям потребуется, соответственно, сниженная доза.

Для достижения более высоких концентраций в СМЖ вводят в/в капельно (растворив в 200 мл растворителя) в течение 1 ч 2 раза в сутки.

При почечной недостаточности доза зависит от величины КК: при КК свыше 25 мл/мин — стандартная доза; при 15-25 мл/мин — стандартная доза в течение 3 дней, затем половину стандартной дозы. При КК менее 15 мл/мин назначают половину стандартной дозы только на фоне гемодиализа.

Растворять в следующих пропорциях непосредственно перед введением: 480 мг (5 мл раствора для инфузий) на 125 мл, 960 мг (10 мл) — на 250 мл, 1440 мг (15 мл) — на 500 мл инфузионного раствора.

При появления помутнения или кристаллизации раствора до или во время инфузии смесь использовать нельзя. Продолжительность введения — 1-1.5 ч (должна согласовываться с потребностями больного в жидкости).

При необходимости ограничения в объеме вводимой жидкости вводят в более высоких концентрациях — 5 мл растворяют в 50-75 мл 5 % раствора декстрозы в воде. При тяжелом течении инфекций во всех возрастных группах доза может быть увеличена на 50 %.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение; в отдельных случаях — асептический менингит, депрессия, апатия, тремор, периферические невриты.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, легочные инфильтраты.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, гастрит, боль в животе, глоссит, стоматит, холестаз, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатит, гепатонекроз, псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, мегалобластная анемия.

Со стороны мочевыделительной системы: полиурия, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, кристаллурия, гематурия, повышение концентрации мочевины, гиперкреатининемия, токсическая нефропатия с олигурией и анурией.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Аллергические реакции: зуд, фотосенсибилизация, сыпь, мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эксфолиативный дерматит, аллергический миокардит, повышение температуры тела, ангионевротический отек, гиперемия склер.

Местные реакции: тромбоз флебит (в месте венопункции), болезненность в месте введения.

Прочие: гипогликемия.

Передозировка. Симптомы: тошнота, рвота, кишечная колика, головокружение, головная боль, сонливость, депрессия, обморочные состояния, спутанность сознания, нарушение зрения, лихорадка, гематурия, кристаллурия; при продолжительной передозировке — тромбоцитопения, лейкопения, мегалобластная анемия, желтуха.

Лечение: промывание желудка, подкисление мочи увеличивает выведение триметоприма, прием жидкости внутрь, в/м — 5-15 мг/сут кальция фолината (устраняет действие триметоприма на костный мозг), при необходимости — гемодиализ.

Взаимодействие. Фармацевтически совместим со следующими ЛС: декстроза для в/в инфузий 5 % и 10 %, левулоза для в/в инфузий 5 %, NaCl для в/в инфузий 0.9 %, смесь 0.18 % NaCl и 4 % декстрозы для в/в инфузий, 6 % декстран 70 для в/в инфузий в 5 % декстрозе или в 0.9 % растворе NaCl, 10 % декстран 40 для в/в инфузий в 5 % декстрозе или в 0.9 % растворе NaCl, раствор Рингера для инъекций.

Увеличивает антикоагулянтную активность непрямых антикоагулянтов, а также действие гипогликемических ЛС и метотрексата.

Снижает интенсивность печеночного метаболизма фениитоина (удлиняет его $T_{1/2}$ на 39 %) и варфарина, усиливая их эффект.

Снижает надежность пероральной контрацепции (угнетает кишечную микрофлору и уменьшает кишечно-печеночную циркуляцию гормональных соединений).

Рифампицин сокращает $T_{1/2}$ триметоприма.

Пириметамин в дозах, превышающих 25 мг/нед, увеличивает риск развития мегалобластной анемии.

Диуретики (чаще тиазиды) увеличивают риск развития тромбоцитопении.

Снижают эффект бензокаин, прокаин, прокаинамид (и другие ЛС, в результате гидролиза которых образуется ПАБК).

Между диуретиками (тиазиды, фуросемид и др.) и пероральными гипогликемическими ЛС (производные сульфонилмочевины), с одной стороны, и противомикробными сульфаниламидами — с другой возможно развитие перекрестной аллергической реакции.

Фенитоин, барбитураты, ПАСК усиливают проявления дефицита фолиевой кислоты.

Производные салициловой кислоты усиливают действие.

Аскорбиновая кислота, гексаметилентетрамин (и другие ЛС, закисляющие мочу) увеличивают риск развития кристаллурии.

Колестирамин снижает абсорбцию, поэтому его следует принимать через 1 ч после или за 4-6 ч до приема ко-тримоксазола.

Особые указания. Желательно определять концентрацию сульфаметоксазола в плазме каждые 2-3 дня непосредственно перед очередным вливанием. Если концентрация сульфаметоксазола превышает 150 мкг/мл, лечение должно быть прервано до тех пор, пока она не снизится ниже 120 мкг/мл.

При длительных (свыше месяца) курсах лечения необходимы регулярные анализы крови, поскольку существует вероятность возникновения гематологических изменений (чаще всего асимптоматических). Эти изменения могут быть обратимы при назначении фолиевой кислоты (3-6 мг/сут), что существенно не нарушает противомикробной активности препарата. Особая осторожность должна проявляться при лечении пожилых больных или больных с подозрением на

исходную нехватку фолатов. Назначение фолиевой кислоты целесообразно также при длительном лечении в высоких дозах.

Для профилактики кристаллурии рекомендуется поддерживать достаточный объем выделяемой мочи. Вероятность токсических и аллергических осложнений сульфаниламидов значительно увеличивается при снижении фильтрационной функции почек.

Нецелесообразно также на фоне лечения употреблять пищевые продукты, содержащие в больших количествах ПАБК, — зеленые части растений (цветная капуста, шпинат, бобовые), морковь, помидоры.

Следует избегать чрезмерного солнечного и УФ-облучения.

Риск побочных эффектов значительно выше у больных СПИДом.

Не рекомендуется применять при тонзиллитах и фарингитах, вызванных β -гемолитическим стрептококком группы А, из-за широко распространенной резистентности штаммов.

☒ **Колбиоцин**

Фарм. группа: противомикробное комбинированное средство.

Состав: колистиметат натрия 18 млн МЕ, тетрациклин 0.421 г, хлорамфеникол 0.4 г — 100 мл.

Формы выпуска. Местно: мазь глазная, порошок для приготовления глазных капель.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат. Хлорамфеникол — антибиотик широкого спектра действия, подавляет синтез белков чувствительных микроорганизмов; активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, *Mycoplasma spp.*, *Rickettsia spp.*, *Chlamydia spp.*; неактивен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, грибов. Тетрациклин — антибиотик широкого спектра действия, ингибируя синтез белка бактерий на уровне РНК, оказывает бактериостатическое действие. Активен в отношении грамотрицательных бактерий, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Rickettsia spp.*, *Entamoeba histolytica*. Устойчивость микроорганизмов развивается медленно. Колистин — антибиотик, который выделяют из *Bacillus polymixa*, var. *colistinus*. Оказывает бактерицидное действие на большинство грамотрицательных бактерий (в т. ч. *Pseudomonas spp.*, *Haemophilus spp.*); активен в отношении грибов. Отсутствует перекрестная устойчивость с антибиотиками широкого спектра действия, с которыми колистин проявляет синергизм.

Показания. Конъюнктивит (катаральный, гнойный, трахомный), язвенный блефарит, блефароконъюнктивит, инфицированная язва роговицы; бактериальный кератит; хронический дакриоцистит.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

С осторожностью. Беременность, период лактации, ранний детский возраст.

Режим дозирования. В виде глазных капель (по 1-2 кап) или аппликаций глазной мази 3-4 раза в сутки. Возможно сочетанное применение в течение дня глазных капель и на ночь — мази.

Побочные эффекты. Аллергические реакции (ангионевротический отек, крапивница, буллезный дерматит, пятнисто-буллезный дерматит); жжение, гиперемия в месте нанесения. При длительном применении (более 2-3 мес) — гипоплазия костного мозга.

Особые указания. При длительном применении развивается устойчивость возбудителя. В период лактации, детям раннего возраста назначают только в случаях крайней необходимости и под контролем

врача. Во время лечения необходимо контролировать внутриглазное давление. У новорожденных, особенно у недоношенных детей, высокие дозы хлорамфеникола могут вызвать токсические реакции, вплоть до летального исхода.

☞ **Левомицетин, новокаин, спирт этиловый**

Фарм. группа: антибиотик + местный анестетик.

Состав: прокаин 1 г, хлорамфеникол 2 г — 100 мл.

Формы выпуска. *Наружно:* раствор для наружного применения.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, оказывает антисептическое, противомикробное и местноанестезирующее действие. Хлорамфеникол — антибиотик широкого спектра действия, действует бактериостатически, нарушая процесс синтеза белка в микробной клетке, подавляет ее рост и размножение.

Прокаин — местноанестезирующее средство.

Этанол оказывает антисептическое действие.

Показания. Гнойная раневая инфекция, ожоги (поверхностные и ограниченные глубокие), пролежни, трофические язвы, инфицированные раны.

Противопоказания. Гиперчувствительность; псориаз, экзема, грибковые поражения кожи, ХПН, период лактации (обработка молочных желез у кормящих матерей), детский возраст, беременность.

Режим дозирования. Наружно, поврежденные участки обрабатывают ватным тампоном, смоченным в растворе.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

☞ **ЛЕВОРИН**

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Леворидон; Леворин.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения 500 тыс. ЕД/г;

Сублингвально: таблетки защечные 5, 10 мг, 500 тыс. ЕД;

Вагинально: таблетки вагинальные 250 тыс. ЕД;

Внутрь: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 2 млн ЕД, 125 тыс. ЕД, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 4 млн ЕД, таблетки 500 тыс. ЕД;

Внутрь и местно: лиофилизат для приготовления раствора для приема внутрь и местного применения 4 мг.

Фармакологическое действие. Полиеновый противогрибковый антибиотик. Благодаря большому числу сопряженных двойных связей обладает высокой тропностью к стероловым образованиям цитоплазматической мембраны грибов. Связываясь с ними, индуцируя проницаемость мембраны, приводит к лизису клетки. Наибольшую активность проявляет в отношении *Candida albicans* и некоторых простейших (амебы, лейшмании, трихомонады).

При гипертрофии предстательной железы уменьшает дизурические явления, в некоторых случаях уменьшает размеры аденомы.

Фармакокинетика. Практически не всасывается из ЖКТ и полностью выводится с каловыми массами.

Показания. Внутрь — кандидоз ЖКТ, кандидоносительство. В составе комплексной терапии — гипертрофия предстательной железы.

Местно — кандидоз слизистой оболочки полости рта; кандидоз половых органов у женщин (вульвовагинит, уретрит, цистит).

Наружно — паронихии, межпальцевые эрозии, поражения складок кожи.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, острые негрибковые заболевания кишечника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит; беременность.

С осторожностью. Период лактации, детский возраст (до 2 лет).

Вагинальные таблетки: менструальный период, метроррагия, беременность.

Режим дозирования. Внутрь. При кандидозе ЖКТ и кишечном кандидоносительстве взрослым назначают по 500 тыс. ЕД 2-4 раза в день в течение 10-12 дней. Детям до 2 лет — по 25-30 тыс. ЕД/кг/сут, 2-6 лет — по 20-25 тыс. ЕД/кг/сут, старше 6 лет — по 200-250 тыс. ЕД 2-4 раза в день.

В виде суспензии назначают из расчета: 5 мл суспензии содержат 100 тыс. ЕД, 3 капли — 2 тыс. ЕД (к содержимому флакона с порошком для суспензии добавляют охлажденную кипяченую воду до метки, смесь перемешивают, перед употреблением взбалтывают). Для детей. Из гранул готовят суспензию, используя мерную ложечку, которую заполняют до нижней риски (содержит 1 г — 125 тыс. ЕД препарата). Для получения суспензии детям до 1 года к 5 ч. ложкам охлажденной кипяченой воды добавляют 1 г гранул, перемешивают до получения однородной суспензии и дают по 25 тыс. ЕД/кг (1 ч. ложка) 3 раза в день. Детям от 1 до 2 лет — 125 тыс. ЕД/кг (к 1 дес. ложке воды добавляют 1 г гранул), от 2 до 6 лет — 250 тыс. ЕД/кг (2 г гранул), от 6 лет и старше — 375 тыс. ЕД/кг (3 г гранул) 3 раза в день. Курс лечения — 7-14 дней, при необходимости повторяют через 5-7 дней (под контролем анализа крови). В случае появления тошноты или рвоты препарат применяют после еды.

При гипертрофии предстательной железы в первые 2 нед назначают по 500 тыс. ЕД 3 раза в день, затем по 500 тыс. ЕД 4 раза в день. Курс лечения — 3 мес. Через 10-15 дней курс лечения повторяют.

Местно. В виде трансбуккальных таблеток, которые рассасывают во рту в течение 10-15 мин, назначают по 500 тыс. ЕД 2-4 раза в день; детям 3-10 лет — 125 тыс. ЕД 3-4 раза в день, 10-15 лет — 250 тыс. ЕД 2-4 раза в день. Курс лечения — 7-14 дней; при необходимости повторяют через 5-7 дней (под контролем анализа крови).

В виде водной взвеси (порошок для приготовления раствора для местного применения) в разведении 1:500 назначают для полоскания полости рта 2-3 раза в день в течение 15-20 дней. Взвесь не должна попадать в органы дыхания. В виде такой же взвеси применяют леворин для смачивания тампонов при лечении заболеваний слизистых оболочек половых органов у женщин; курс лечения — 15-20 дней.

Вагинальные таблетки вводят во влагалище после спринцевания 0,5-1 % раствором натрия гидрокарбоната и высушивания ватно-марлевым тампоном. Предварительно таблетки смачивают дистиллированной или кипяченой водой и вводят по 250-500 тыс. ЕД 2 раза в день в область заднего свода. Курс лечения — 14 дней. При необходимости через 2-3 нед проводят повторный курс (в период между менструациями).

Мазь наносят на пораженные места 1-2 раза в день в течение 10-15 дней.

Побочные эффекты. Аллергические реакции, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, головная боль, местнораздражающее действие.

☞ ЛЕВОФЛОКСАЦИН

Фарм. группа: противомикробное средство — фторхинолон.

Синоним — Таваник.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки покрытые оболочкой 0.5 г, 250 мг;

Парентерально: раствор для инфузий 0.5 г.

Химическое название. (-)-(S)-9-фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7H-пиридо[11,2,3-de]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота.

Характеристика. Оптически активный левовращающий изомер офлоксацина — L-офлоксацин (S-энантиомер).

Фармакологическое действие. Фторхинолон, противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия. Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах.

Эффективен в отношении *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus agalactiae*, *Viridans group streptococci*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter sakazakii*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bordetella pertussis*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Clostridium perfringens*.

Фармакокинетика. При приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается (прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции). Биодоступность — 99 %. $T_{C_{max}}$ — 1-2 ч; при приеме 250 и 500 мг C_{max} составляет 2.8 и 5.2 мкг/мл соответственно. Связь с белками плазмы — 30-40 %. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги.

В печени небольшая часть окисляется и/или дезацетилируется.

Почечный клиренс составляет 70 % общего клиренса. $T_{1/2}$ — 6-8 ч.

Выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Менее 5 % левофлоксацина экскретируется в виде метаболитов. В неизмененном виде с мочой в течение 24 ч выводится 70 % и за 48 ч — 87 %; в кале за 72 ч обнаруживается 4 % принятой внутрь дозы.

После в/в инфузии 500 мг в течение 60 мин C_{max} — 6.2 мкг/мл. При в/в однократном и многократном введении кажущийся объем распределения после введения той же дозы составляет 89-112 л, C_{max} — 6.2 мкг/мл, $T_{1/2}$ — 6.4 ч.

Показания. Инфекции нижних дыхательных путей (хронический бронхит, пневмония), ЛОР-органов (синусит, средний отит), мочевыводящих путей и почек (в т. ч. острый пиелонефрит), половых органов (в т. ч. урогенитальный хламидиоз), кожи и мягких тканей (нагноившиеся атеромы, абсцесс, фурункулы).

Противопоказания. Гиперчувствительность, эпилепсия, поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами, беременность, период лактации, детский и подростковый возраст (до 18 лет).

С осторожностью. Пожилой возраст (высокая вероятность наличия сопутствующего снижения функции почек).

Режим дозирования. Внутрь, до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. В/в, медленно.

При синусите — внутрь, по 500 мг 1 раз в сутки; при обострении хронического бронхита — по 250-500 мг 1 раз в сутки.

При пневмонии — внутрь, по 250-500 мг 1-2 раза в сутки (0.5-1 г/сут); в/в — по 500 мг 1-2 раза в сутки.

При инфекциях мочевыводящих путей — внутрь, 250 мг 1 раз в сутки; в/в, в той же дозе.

При инфекциях кожи и мягких тканей — внутрь, по 250-500 мг 1-2 раза в сутки; в/в, по 500 мг 2 раза в сутки.

После в/в введения через несколько дней возможен переход на прием внутрь в той же дозе. При заболеваниях почек дозу снижают в соответствии со степенью нарушения функции: при КК 20-50 мл/мин — по 125-250 мг 1-2 раза в сутки, 10-19 мл/мин — 125 мг 1 раз в 12-48 ч, меньше 10 мл/мин — 125 мг через 24 или 48 ч.

Длительность лечения — 7-10 (до 14) дней.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, боль в животе, псевдомембранозный энтероколит; повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, гепатит, дисбактериоз.

Со стороны ССС: снижение АД, сосудистый коллапс, тахикардия.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия (повышение аппетита, повышенное потоотделение, дрожь).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, слабость, сонливость, бессонница, парестезии, тревожность, страх, галлюцинации, спутанность сознания, депрессия, двигательные расстройства, судороги.

Со стороны органов чувств: нарушения зрения, слуха, обоняния, вкусовой и тактильной чувствительности.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миастения, миалгия, разрыв сухожилий, тендинит.

Со стороны мочевыделительной системы: гиперкреатининемия, интерстициальный нефрит.

Со стороны органов кровотока: эозинофилия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, геморрагии.

Аллергические реакции: фотосенсибилизация, зуд, отек кожи и слизистых оболочек, крапивница, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), бронхоспазм, удушье, анафилактический шок, аллергический пневмонит, васкулит.

Прочие: обострение порфирии, рабдомиолиз, стойкая лихорадка, развитие суперинфекции.

Передозировка. Симптомы: спутанность сознания, головокружение, судороги.

Лечение: симптоматическое, диализ неэффективен.

Взаимодействие. Увеличивает $T_{1/2}$ циклоsporина.

Эффект снижают ЛС, угнетающие моторику кишечника, сульфат, Al^{3+} - и Mg^{2+} -содержащие антацидные ЛС и соли Fe (необходим перерыв между приемом не менее 2 ч).

НПВП, теофиллин повышают судорожную готовность, ГКС повышают риск разрыва сухожилий.

Циметидин и ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение.

Раствор для в/в введения совместим с 0.9 % раствором NaCl, 5 % раствором декстрозы, 2.5 % раствором Рингера с декстрозой, комбинарованными растворами для парентерального питания (аминокислоты, углеводы, электролиты).

Нельзя смешивать с гепарином и растворами, имеющими щелочную реакцию.

Особые указания. После нормализации температуры тела рекомендуется продолжать лечение не менее 48-78 ч.

Длительность в/в вливания 500 мг (100 мл инфузионного раствора) должна составлять не менее 60 мин.

Во время лечения необходимо избегать солнечного и искусственного УФ-облучения во избежание повреждения кожных покровов (фотосенсибилизация).

При появлении признаков тендинита левофлоксацин немедленно отменяют.

Следует иметь в виду, что у больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая травма) возможно развитие судорог, при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — риск развития гемолиза.

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

📖 Лизоцим

Фарм. группа: противомикробное средство.

Формы выпуска. *Парентерально и местно:* лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и местного применения 50, 100, 150 мг.

Фармакологическое действие. Противомикробное бактерицидное средство.

Показания. Сепсис, обширные гнойные процессы, ожоги, отморожения, конъюнктивит, гайморит, ларингит, трахеобронхит, фарингит, гнойный отит.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. В/м, по 150 мг 2 раза в сутки, не менее 7 дней. В офтальмологической практике — местно, в виде инстилляций 0.25 % раствором 3-4 раза в день, в течение 3-7 дней. В оториноларингологической практике — в виде аэрозолей 10 мл 0.05 % раствора, в течение 5-10 дней.

При ожогах, отморожениях и гнойных ранах — местно, путем наложения салфеток.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

📖 Лингезин

Фарм. группа: антибиотик комбинированный.

Состав: гентамицина сульфат 500 мг, линкомицина гидрохлорид 1 г, протеаза 250 мг — 100 г.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, оказывает антибактериальное и протеолитическое действие. Гентамицин — аминогликозидный антибиотик широкого спектра действия, линкомицин — линкозамид, хорошо проникают в костную ткань, обеспечивая противомикробное действие; активны преимущественно в отношении грамположительных кокков (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), неспорообразующих анаэробов (*Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Bacteroides spp.*).

Протеаза С — протеолитический фермент, обуславливает быстрое ферментное очищение слизистых оболочек рта, карманов и затеков в области прикорневой зоны зуба от гнойных и некротических масс, ускоряет развитие репаративных процессов.

Поливинилпирролидон придает мази лучшую адгезивность.

Фармакокинетика. Антибиотики (при рекомендованном способе применения) практически не проникают в кровь.

Показания. Гнойно-воспалительные заболевания полости рта и десен (афтозный стоматит, гингивит, гингивостоматит, пародонтит).

Противопоказания. Гиперчувствительность, кровотечение из раны, кровоточащие и нагноившиеся опухоли.

Режим дозирования. Ежедневно или через 1-2 дня, после тщательного туалета полости рта, втирают (пальцем, тампоном) мазь в пораженную область в течение нескольких минут либо наносят на 20-25 мин, после чего рот промывают кипяченой водой. При абсцедирующей форме пародонтита проводят кюретаж абсцессов, обрабатывают пародонтальные карманы антисептиками и закладывают мазь. Суточная доза (определяется площадью поверхности обработки) составляет 1-5 г. Длительность лечения — 3-6 дней.

Побочные эффекты. Жжение, местнораздражающее действие, аллергические реакции.

☒ ЛИНЕЗОЛИД

Фарм. группа: противомикробное средство — оксазолидинон.

Синоним — Зивокс.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл, таблетки покрытые оболочкой 0.6 г, 400 мг;

Парентерально: раствор для инфузий 2 мг/мл.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство, оксазолидинон. Селективно подавляет синтез белка в бактериях посредством связывания с бактериальными рибосомами и предотвращает образование функционального иницирующего комплекса 70S, являющегося важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

Активен *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов.

Чувствительные микроорганизмы: грамположительные аэробы (*Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* (включая гликопептидрезистентные штаммы), *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus gallinarum*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* (включая метициллиноустойчивые штаммы и штаммы с промежуточной чувствительностью к гликопептидам), *Staphylococcus epidermidis* (включая метициллиноустойчивые штаммы), *Staphylococcus haemolyti-*

cus, *Staphylococcus lugdunensis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы с промежуточной чувствительностью к пенициллину и пеницилиноустойчивые штаммы), *Streptococcus pyogenes*, стрептококки группы *Viridans*, стрептококки группы С, стрептококки группы G;

грамотрицательные аэробы (*Pasteurella canis*, *Pasteurella multocida*);

грамположительные анаэробы (*Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus spp.*);

грамотрицательные анаэробы (*Bacteroides fragilis*, *Prevotella spp.*); *Chlamydia pneumoniae*.

Микроорганизмы с промежуточной чувствительностью: *Legionella spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma spp.*

Резистентные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Neisseria spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*

Перекрестной резистентности между линезолидом и противомикробными препаратами других классов (например, аминогликозидами, β-лактамами антибиотиками, антагонистами фолиевой кислоты, гликопептидами, линкозамидами, хинолонами, рифамицинами, тетрациклинами и хлорамфениколом) нет.

Линезолид активен в отношении патогенных микроорганизмов — как чувствительных, так и резистентных к этим препаратам. Резистентность по отношению к линезолиду развивается очень медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной РНК.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая (степень всасывания при пероральном применении в виде суспензии аналогична таковой при приеме таблеток, покрытых оболочкой). Прием пищи не влияет на степень абсорбции.

Абсолютная биодоступность — 100 %.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг (однократно и 2 раза в сутки) соответственно: C_{max} — 8.1 и 11 мкг/мл; TC_{max} — 1.52 и 1.12 ч; AUC — 55.1 и 73.4 мкг·ч/мл; $T_{1/2}$ — 5.2 и 4.69 ч; клиренс — 146 и 110 мл/мин.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг (однократно и 2 раза в сутки) соответственно: C_{max} — 12.7 и 21.2 мкг/мл; TC_{max} — 1.28 и 1.03 ч; AUC — 91.4 и 138 мкг·ч/мл; $T_{1/2}$ — 4.26 и 5.4 ч; клиренс — 127 и 80 мл/мин.

Суспензия для приема внутрь 600 мг (однократный прием): C_{max} — 11 мкг/мл; TC_{max} — 0.97 ч; AUC — 80.8 мкг·ч/мл; $T_{1/2}$ — 4.6 ч; клиренс — 141 мл/мин.

Раствор для инфузий 600 мг (однократно и 2 раза в сутки) соответственно: C_{max} — 12.9 и 15.1 мкг/мл; TC_{max} — 0.5 и 0.51 ч; AUC — 80.2 и 89.7 мкг·ч/мл; $T_{1/2}$ — 4.4 и 4.8 ч; клиренс — 138 и 123 мл/мин.

C_{ss} препарата в крови достигается на 2-3-й день применения.

Быстро распределяется в тканях с хорошей перфузией. Объем распределения при достижении C_{ss} у здорового взрослого человека составляет в среднем 40-50 л. Связь с белками плазмы — 31 % (не зависит от концентрации).

Метаболизируется в результате неферментативного процесса. Метаболическое окисление морфолинового кольца приводит в первую очередь к образованию 2 неактивных производных карбоновой кислоты с незамкнутым кольцом. Метаболит гидроксизетилглицин (А) является основным метаболитом у человека и образуется в результате неферментативного процесса. Другой метаболит — аминоэтоксисукусная кислота (В) — образуется в меньших количествах. Описаны также другие «малые» неактивные метаболиты.

Выявлено, что изоформы цитохрома P-450 не участвуют в метаболизме линезолида *in vitro*, и что линезолид не ингибирует CYP_{1A2}, CYP_{2C9}, CYP_{2C19}, CYP_{2D6}, CYP_{2E1}, CYP_{3A4}.

Выводится почками в виде метаболита А (40 %), неизмененного препарата (30-35 %) и метаболита В (10 %). Через кишечник выделяется 6 % метаболита А и 3 % метаболита В.

Клиренс линезолида выше у детей и снижается с увеличением возраста.

У женщин более низкие объем распределения, клиренс (на 20 % меньше) и более высокая концентрация в плазме, чем у мужчин. Поскольку $T_{1/2}$ линезолида у женщин и мужчин существенно не различается, нет необходимости в коррекции режима дозирования.

У пациентов с ХПН коррекции режима дозирования не требуется, так как нет зависимости между КК и выведением препарата через почки. Поскольку 30 % дозы препарата выводится в течение 3 ч гемодиализа, у пациентов, получающих подобное лечение, линезолид следует назначать после диализа.

Фармакокинетика линезолида не меняется у пациентов с умеренной или средней выраженностью печеночной недостаточности, в связи с чем нет необходимости в коррекции режима дозирования.

Показания. Пневмония (в т. ч. внебольничная и госпитальная); инфекции кожи и мягких тканей; энтерококковые инфекции (в т. ч. вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *Enterococcus faecalis* и *faecium*).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

С осторожностью. Беременность, период лактации.

Режим дозирования. В/в (капельно, в течение 30-120 мин) или внутрь. Пациентов, которым проводилось парентеральное введение, по клиническим показаниям можно перевести на прием внутрь любой лекарственной формы (коррекция режима дозирования не требуется, так как биодоступность при приеме внутрь составляет почти 100 %).

При пневмонии назначают по 600 мг в/в или внутрь 2 раза в сутки; при инфекциях кожи и мягких тканей — по 400-600 мг внутрь или 600 мг в/в 2 раза в сутки. Курс лечения — 10-14 дней.

При энтерококковых инфекциях — по 600 мг в/в или внутрь 2 раза в сутки в течение 14-28 дней.

Детям 5 лет и старше назначают внутрь, по 10 мг/кг 2 раза в сутки.

Максимальная доза для взрослых и детей — 1.2 г/сут.

Побочные эффекты. Аллергические реакции, боль в животе, метеоризм, диарея, тошнота, извращение вкуса, рвота; головная боль; кандидоз; анемия, тромбоцитопения; гипербилирубинемия, повышенные активности АЛТ, АСТ, ЩФ.

Взаимодействие. Фармацевтическое: совместим с 5 % раствором декстрозы, 0.9 % раствором NaCl, раствором Рингера для инъекций с лактозой. Несовместим с амфотерицином В, хлорпромазином, диазепамом, пентамидина изетионатом, фенитоином, эритромицином, котримоксазолом, цефтриаксоном натрия.

Фармакодинамическое: может вызвать умеренное обратимое усиление прессорного действия псевдоэфедрина и фенилпропаноламина (является слабым обратимым неселективным ингибитором MAO).

При совместном назначении рекомендуется уменьшить начальные дозы адренергических ЛС (допамин или его агонисты) и в дальнейшем осуществлять титрование дозы.

Особые указания. В период лечения необходимо контролировать число тромбоцитов и Hb в крови у пациентов с повышенным риском развития кровотечения, анемией или тромбоцитопенией в анамнезе, а также у пациентов, одновременно получающих ЛС, снижающие Hb или число тромбоцитов в крови, или получающих линезолид в течение более 2 нед.

При развитии диареи у пациента необходимо иметь в виду возможность развития псевдомембранозного колита.

📖 ЛИНКОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-линкозамид.

Синонимы: Линкомицин; Линкомицин-Акос.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения 2 %

Химическое название. (2S-транс)-метил-6,8-дидезокси-6-[[[(1-метил-4-пропил-2-пирролидинил)карбонил]амино]-1-тио-D-эритро-альфа-D-галакто-октопиранозид (в виде моногидрохлорида).

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок горького вкуса. Легко растворим в воде, трудно — в этаноле.

Фармакологическое действие. Антибиотик, продуцируемый *Streptomyces lincolnensis*, оказывает бактериостатическое действие. Подавляет белковый синтез бактерий вследствие обратимого связывания с 50S субъединицей рибосом, нарушает образование пептидных связей.

Активен в отношении грамположительных кокков (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*); *Haemophilus influenzae*; *Bacillus anthracis*, *Mycoplasma spp.*, *Bacteroides spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*.

Эффективен в отношении *Staphylococcus spp.*, устойчивых к пенициллину, тетрациклину, хлорамфениколу, стрептомицину, цефалоспорином, в связи с чем линкомицин можно рассматривать в качестве препарата резерва (лишь 30 % *Staphylococcus spp.*, устойчивых к эритромицину, имеют перекрестную устойчивость к линкомицину).

Не действует на *Enterococcus spp* (в т. ч. *Enterococcus faecalis*), грамотрицательные микроорганизмы, грибы, вирусы, простейшие; уступает по активности эритромицину в отношении спорообразующих анаэробов, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*

Оптимум действия находится в щелочной среде (pH 8-8.5). Устойчивость развивается по пенициллиновому типу (медленно). В высоких дозах обладает бактерицидным эффектом.

Показания. Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными микроорганизмами (пиодермия, фурункулез, флегмона, рожа).

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (за исключением случаев, когда это необходимо по «жизненным» показаниям), ранний грудной возраст (до 1 мес).

С осторожностью. Грибковые заболевания кожи.

Режим дозирования. Наружно. Мазь наносят тонким слоем на пораженное место 2-3 раза в сутки.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, эксфолиативный дерматит.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с новобиоцином, канамицином, ампициллином.

Антагонизм действия — с эритромицином, синергизм — с аминогликозидами.

Особые указания. Следует соблюдать осторожность при дерматомикозах.

📖 **ЛИНКОМИЦИН**

Фарм. группа: антибиотик-линкозамид.

Синонимы: Линкомицин; Линкомицина гидрохлорид; Линкоцин; Медоглицин.

Формы выпуска. *Внутрь:* капсулы 0.5 г, 250 мг;

Парентерально: порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0.5 г, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 300 мг/мл, раствор для инъекций 0.6 г, 30 %, 300 мг/мл.

Химическое название. (2S-транс)-метил-6,8-дидезокси-6-[[[1-метил-4-пропил-2-пирролидинил)карбонил]амино]-1-тио-D-эритроальфа-D-галакто-октопиранозид (в виде моногидрохлорида).

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок горького вкуса. Легко растворим в воде, трудно — в этаноле.

Фармакологическое действие. Антибиотик, продуцируемый *Streptomyces lincolniensis*, оказывает бактериостатическое действие. Подавляет белковый синтез бактерий вследствие обратимого связывания с 50S субъединицей рибосом, нарушает образование пептидных связей.

Активен в отношении грамположительных кокков (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*); *Haemophilus influenzae*; *Bacillus anthracis*, *Mycoplasma spp.*, *Bacteroides spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*.

Эффективен в отношении *Staphylococcus spp.*, устойчивых к пенициллину, тетрациклам, хлорамфениколу, стрептомицину, цефалоспорином (30 % *Staphylococcus spp.*, устойчивых к эритромицину, имеют перекрестную устойчивость к линкомицину).

Не действует на *Enterococcus spp* (в т. ч. *Enterococcus faecalis*), грамотрицательные микроорганизмы, грибы, вирусы, простейшие; уступает по активности эритромицину в отношении спорообразующих анаэробов, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*

Оптимум действия находится в щелочной среде (рН 8-8.5). Устойчивость к линкомицину развивается медленно. В высоких дозах обладает бактерицидным эффектом.

Фармакокинетика. Абсорбция — 30-40 % (прием пищи замедляет скорость и степень всасывания). $T_{C_{max}}$ — 2-3 ч. Хорошо проникает в ткани легких, печени, почек, через плацентарный барьер, в грудное молоко; в высоких концентрациях обнаруживается в костной ткани и суставах. Через ГЭБ линкомицин проникает незначительно, при менингите — проницаемость повышается.

Частично метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ — 5 ч. Выводится в неизменном виде и в виде метаболитов с желчью и почками.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами (прежде всего стафилококками и стрептококками, особенно микроорганизмами, устойчивыми к пенициллину, а также при аллергии к пенициллину): сепсис, подострый септический эндокардит, хроническая пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры, плеврит, отит, остеомиелит (острый и хронический), гнойный артрит, послеоперационные гнойные осложнения, раневая инфекция, инфекции кожи и мягких тканей (пиодермия, фурункулез, флегмона, рожистое воспаление).

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (за исключением случаев, когда это необходимо по «жизненным» показаниям), тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность; период лактации, ранний грудной возраст (до 1 мес).

С осторожностью. Грибковые заболевания кожи, слизистой оболочки полости рта, влагиалища; миастения (для парентерального введения).

Режим дозирования. Парентерально: в/в, в/м, внутрь.

Суточная доза для взрослых при парентеральном введении — 1.8 г, разовая — 0.6 г. При тяжелом течении инфекции суточная доза может быть увеличена до 2.4 г (в 3 приема с интервалом 8 ч).

В/в, детям — в суточной дозе 10-20 мг/кг, вне зависимости от возраста. В/в — только капельно, со скоростью 60-80 кап/мин. Перед введением 2 мл 30 % раствора (0.6 г) разбавляют 250 мл 0.9 % раствора NaCl.

Внутрь, за 1-2 ч до еды. Для взрослых суточная доза — 1-1.5 г, разовая — 0.5 г. Для детей суточная доза — 30-60 мг/кг.

Продолжительность лечения в зависимости от формы и тяжести заболевания составляет 7-14 дней (при остеомиелите — 3 нед и более).

При длительных или повторных курсах лечение следует проводить под контролем функции печени и почек.

При почечно-печеночной недостаточности парентерально следует применять в суточной дозе, не превышающей 1.8 г, с интервалом между введениями не менее 12 ч.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии, боль в животе, глоссит, стоматит, транзиторная гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз; при длительном применении — кандидоз ЖКТ, псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны органов кроветворения: обратимые лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения.

Аллергические реакции: крапивница, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Местные реакции: при в/в введении — флебит.

При быстром в/в введении — снижение АД, головокружение, асметрия, расслабление скелетной мускулатуры.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с канамицином, ампициллином, барбитуратами, теофилином, кальция глюконатом, гепарином и магния сульфатом.

Антагонизм — с эритромицином, синергизм — с аминогликозидами.

Противодиарейные ЛС снижают эффект.

Усиливает нервно-мышечную блокаду, вызванную миорелаксантами (особенно при парентеральном введении).

Особые указания. Во избежание развития тромбфлебита и асептического некроза вводить лучше глубоко в/м.

В/в вводить без предварительного разведения нельзя.

На фоне длительного лечения необходим периодический контроль активности «печеночных» трансаминаз и функции почек.

Назначение пациентам с печеночной недостаточностью допустимо лишь по «жизненным» показаниям.

Парентеральная форма, содержащая в своем составе бензиловый спирт, у недоношенных детей может привести к развитию бронхоспазма.

При появлении признаков псевдомембранозного энтероколита (диарея, лейкоцитоз, лихорадка, боль в животе, выделение с каловыми массами крови и слизи) в легких случаях достаточно отмены препарата и назначения ионообменных смол (колестирамин), в тяжелых случаях показано возмещение потери жидкости, электролитов и белка, ванкомицин — внутрь, в суточной дозе 0.5-2 г (за 3-4 приема) в течение 10 дней или бацитрацин.

📖 ЛИНКОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-линкозамид.

Синонимы: Пленки с линкомицином.

Формы выпуска: салфетки лечебные 1×4 см, 7,5×10,5 см.

Химическое название. (2S-транс)-метил-6,8-дидезокси-6-[[[(1-метил-4-пропил-2-пирролидинил)карбонил]амино]-1-тио-D-эритро-альфа-D-галакто-октопиранозид (в виде моногидрохлорида).

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок горького вкуса. Легко растворим в воде, трудно — в этаноле.

Фармакологическое действие. Антибиотик, продуцируемый *Streptomyces lincolniensis*, оказывает бактериостатическое действие. Подавляет белковый синтез бактерий вследствие обратимого связывания с 50S субъединицей рибосом, нарушает образование пептидных связей.

Активен в отношении грамположительных кокков (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*); *Haemophilus influenzae*; *Bacillus anthracis*, *Mycoplasma spp.*, *Bacteroides spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*.

Эффективен в отношении *Staphylococcus spp.*, устойчивых к пенициллину, тетрациклам, хлорамфениколу, стрептомицину, цефалоспорином, в связи с чем линкомицин можно рассматривать в качестве препарата резерва (лишь 30 % *Staphylococcus spp.*, устойчивых к эритромицину, имеют перекрестную устойчивость к линкомицину).

Не действует на *Enterococcus spp* (в т. ч. *Enterococcus faecalis*), грамотрицательные микроорганизмы, грибы, вирусы, простейшие; уступает по активности эритромицину в отношении спорообразующих анаэробов, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*

Оптимум действия находится в щелочной среде (рН 8-8.5). Устойчивость развивается по пенициллиновому типу (медленно). В высоких дозах обладает бактерицидным эффектом.

Усиливает местные регенерационные процессы.

Показания. Оперативные вмешательства на органах гепатобилиарной системы, опорно-двигательном аппарате (местная профилактика и лечение инфицированных и геморрагических осложнений); стоматологическая практика.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (за исключением случаев, когда это необходимо по «жизненным» показаниям), период новорожденности.

С осторожностью. Грибковые заболевания кожи.

Режим дозирования. Местно. В зависимости от характера и величины раневой поверхности применяют в виде салфеток (в 1-2 слоя) или сделанных из них с соблюдением правил асептики тампонов и турунд.

Салфетки накладывают на всю площадь кровоточащей поверхности.

Для профилактики повторного кровотечения и гнойно-воспалительных процессов турунду в виде одно- или двухслойной полоски оставляют в ране. Обычно используют 1-5 салфеток.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с новобиоцином, канамицином, ампициллином.

Антагонизм действия — с эритромицином, синергизм — с аминокозидами.

Особые указания. При извлечении пленки из упаковки необходимо сохранить ее стерильность.

☞ ЛОМЕФЛОКСАЦИН

Фарм. группа: противомикробное средство — фторхинолон.

Синонимы: Ксенаквин; Ломефлокс; Ломфлокс; Максаквин.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки покрытые оболочкой 400 мг.

Химическое название. 1-Этил-6, 8-дифтор-1, 4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота (в виде гидрохлорида или мезилата).

Описание. Белый, до бледно-желтого порошок; слабо растворим в воде и практически нерастворим в этаноле, устойчив к теплоте и влаге, чувствителен к свету в водном растворе.

Фармакологическое действие. Противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Воздействует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию, образует комплекс с ее тетрамером (субъединицы гиразы A2B2) и нарушает транскрипцию и репликацию ДНК, приводит к гибели микробной клетки.

β -Лактамазы, продуцируемые возбудителями, не оказывают влияния на активность ломефлоксацина. Высокоактивен в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter diversus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae* e *parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Умеренно чувствительны к препарату *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Serratia liquifaciens* u *marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis*, *Hafnia alvei*, *Citrobacter freundii*, *Aeromonas hydrophila*, *Proteus mirabilis* u *Proteus stuartii*, *Providencia rettgeri* u *Providencia alcalifaciens*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*.

Устойчивы к препарату *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas cepacia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Mycoplasma hominis* и анаэробные бактерии.

Действует как на вне-, так и на внутриклеточно расположенные *Mycobacterium tuberculosis*, сокращает сроки их выделения из организма, обеспечивает более быстрое рассасывание инфильтратов. На большинство микроорганизмов действует в низких концентрациях (концентрация, необходимая для подавления роста 90 % штаммов, обычно не более 1 мкг/мл). Резистентность развивается редко.

Фармакокинетика. Абсорбция — 95-98 %; прием пищи уменьшает всасывание на 12 %. TC_{max} — 0.8-1.5 ч. C_{max} после приема внутрь 100 мг составляет 0.8 мкг/мл, 200 мг — 1.4 мкг/мл, 400 мг — 3-5.2 мкг/мл.

Прием пищи уменьшает C_{\max} на 18 % и увеличивает $T_{C_{\max}}$ до 2 ч. C_{ss} в плазме определяется через 48 ч. Связь с белками плазмы — 10 %. Хорошо проникает в органы и ткани (дыхательные пути, ЛОР-органы, мягкие ткани, кости, суставы, органы брюшной полости, малого таза, гениталии), где концентрация ломефлоксацина в 2-7 раз выше, чем в плазме.

Незначительная часть препарата подвергается метаболизму с образованием метаболитов. $T_{1/2}$ — 8-9 ч; средний почечный клиренс — 145 мл/мин. У пожилых пациентов плазменный клиренс уменьшается на 25 %. При снижении КК до 10-40 мл/мин/1.73 кв. м $T_{1/2}$ увеличивается.

Почками путем канальцевой секреции выводится 70-80 % (преимущественно в неизменном виде, 9 % — в виде глюкуронидов, 0.5 % — в виде других метаболитов); через кишечник — 20-30 %.

Показания. Инфекции мочевыводящих путей (в т. ч. профилактика до и после трансуретральных хирургических операций): цистит, пиелонефрит, уретрит, простатит; ЖКТ (дизентерия, брюшной тиф, сальмонеллез, холера) и желчевыводящих путей, инфекции органов дыхания (в т. ч. обострение хронического бронхита), гнойные инфекции кожи и мягких тканей, инфицированные раны, ожоги, остеомиелит, гонорея, хламидиоз (в т. ч. хламидийный конъюнктивит и блефароконъюнктивит).

Туберкулез легких (в составе комплексной терапии) — остро прогрессирующие формы, множественная лекарственная устойчивость микобактерий, плохая переносимость рифампицина.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим фторхинолонам), беременность, период лактации, возраст до 18 лет (период формирования и роста скелета).

С осторожностью. Церебральный атеросклероз, эпилепсия и другие заболевания ЦНС с эпилептическим синдромом.

Режим дозирования. Внутрь (вне зависимости от приема пищи, принимая достаточным количеством жидкости), 1 раз в сутки. Доза и длительность лечения зависят от тяжести заболевания и чувствительности возбудителя.

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей — 400 мг/сут в течение 3-5 дней; осложненные инфекции мочевыводящих путей — 400 мг/сут в течение 10-14 дней; профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыводящих путей при трансуретральных операциях — 400 мг однократно за 2-6 ч до операции; острая гонорея — 600 мг однократно; хроническая гонорея — 600 мг/сут в течение 5 дней (на фоне специфической иммунотерапии).

Урогенитальный хламидиоз (включая бактериально-хламидийную и гонорейно-хламидийную инфекции) — 400-600 мг/сут, длительность лечения — до 28 дней; хламидийная инфекция у больных ревматизмом — 400 мг/сут, в течение 20 дней; хламидийный конъюнктивит — 400 мг/сут, курс лечения — до 10 дней; микоплазменная инфекция — 600 мг/сут, курс лечения — до 10 дней; гнойные инфекции мягких тканей, инфицированные раны — 400 мг/сут, в течение 5-14 дней; хронический остеомиелит — 400-800 мг/сут, 3-8 нед.

Туберкулез — по 200 мг 2 раза в сутки, в течение 14-28 дней и более; острые неосложненные бронхиты, бронхопневмонии — 400 мг/сут, курс лечения — до 10 дней; осложненная пневмония, обострение хронического бронхита — 400-800 мг/сут, курс лечения — до 14 дней; микоплазменная инфекция — 400-800 мг/сут в течение 2-3 нед.

При умеренном или выраженном нарушении функции почек (при КК менее 30 мл/мин и больным на гемодиализе) начальная доза — 400 мг/сут, с последующим снижением до 200 мг/сут.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость во рту, гастралгия, боль в животе, диарея или запоры, метеоризм, псевдомембранозный энтероколит, дисфагия, изменение цвета языка, снижение аппетита или булимия, извращение вкуса, дисбактериоз, повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Со стороны нервной системы: утомляемость, недомогание, астения, головная боль, головокружение, обморочные состояния, бессонница, галлюцинации, судороги, гиперкинез, тремор, парестезии, нервозность, тревожность, депрессия, возбуждение.

Со стороны мочеполовой системы: гломерулонефрит, дизурия, полиурия, анурия, альбуминурия, уретральные кровотечения, кристаллурия, гематурия, задержка мочи, отеки; у женщин — вагинит, лейкорея, межменструальные кровотечения, боли в промежности, вагинальный кандидоз; у мужчин — орхит, эпидидимит.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия, подагра.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, васкулит, судороги икроножных мышц, боли в спине и груди.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: кровотечения из органов ЖКТ, тромбоцитопения, пурпура, повышение фибринолиза, носовое кровотечение, лимфоаденопатия.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ, респираторные инфекции, бронхоспазм, кашель, гиперсекреция мокроты, гриппоподобные симптомы.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, боль и шум в ушах, боль в глазах.

Со стороны ССС: снижение АД, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, аритмии, прогрессирование СН и стенокардии, тромбоэмболия легочной артерии, миокардиопатия, флебит.

Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, фотосенсибилизация, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона).

Влияние на плод: в эксперименте описано фетотоксичное действие (артропатия).

Прочие: кандидоз, усиление потоотделения, озноб, жажда, суперинфекция.

Передозировка. Лечение: симптоматическая терапия. Гемо- и перитонеальный диализ при передозировке малоэффективны.

Взаимодействие. Не влияет на фармакокинетику изониазида. Не взаимодействует с теофилином, кофеином.

Повышает активность пероральных антикоагулянтов и увеличивает токсичность НПВП.

Не следует принимать антацидные ЛС и сукральфат в течение 4 ч до и 2 ч после приема ломефлоксацина (образует с ними хелатные соединения, что снижает его биодоступность).

При лечении больных с туберкулезом ломефлоксацин используют совместно с изониазидом, пиперазидом, стрептомицином и этамбутолом (не рекомендуется сочетание с рифампицином — анатагонизм).

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение.

Отсутствует перекрестная устойчивость с пенициллинами, цефалоспоридами, аминогликозидами, ко-тримоксазолом, метронидазолом.

Витамины с минеральными добавками следует применять за 2 ч до или через 2 ч после применения ломефлоксацина.

Особые указания. При циррозе печени не требуется коррекции режима дозирования (при условии нормальной функции почек).

В период лечения следует избегать длительного воздействия солнечного света и использования искусственного УФ-освещения (вечерний прием уменьшает риск реакции на УФ-излучение). При первых признаках фотосенсибилизации (повышение чувствительности кожи, ожог, гиперемия, отек, появление волдырей, сыпи, зуда, дерматита) или гиперчувствительности, проявлениях нейротоксичности (возбуждение, судороги, тремор, светобоязнь, спутанность сознания, токсические психозы, галлюцинации) терапию необходимо прекратить.

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

☞ ЛОМЕФЛОКСАЦИН

Фарм. группа: противомикробное средство — фторхинолон.

Синоним — Окацин.

Формы выпуска. *Местно:* капли глазные 0.3 %.

Химическое название. 1-этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота (в виде гидрохлорида или мезилата).

Фармакологическое действие. Противомикробное бактерицидное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Воздействует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию, образует комплекс с ее тетрамером (субъединицы гиразы А2В2) и нарушает транскрипцию и репликацию ДНК, приводит к гибели микробной клетки.

β -Лактамазы, продуцируемые возбудителями, не оказывают влияния на активность ломефлоксацина.

Высокоактивен в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter diversus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae*, *Legionella pneumophila*.

Умеренно чувствительны к препарату *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Serratia liquifaciens* и *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis*, *Haflnia alvei*, *Citrobacter freundii*, *Aeromonas hydrophila*, *Proteus mirabilis* и *Proteus stuartii*, *Providencia rettgeri* и *Providencia alcalifaciens*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaena*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*.

Устойчивы к препарату *Streptococcus* spp., *Pseudomonas cepacia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Mycoplasma hominis* и анаэробные бактерии.

Фармакокинетика. После инстилляции по 1 кап 5 раз в день в течение 2 дней и 5 кап на 3-й день $T_{C_{max}}$ — 90 мин, величина C_{max} — 1 мкг/мл в течение 2.5 ч. Терапевтическая концентрация в роговице,

склере, веке, конъюнктиве и внутриглазной жидкости достигается после 5 инстилляций по 1 кап с интервалом 5 мин. Содержание в слезной жидкости после 1-2 инстилляций — 40-200 мкг/мл через 2 ч, 7-27 мкг/мл — через 6 ч и больше 3 мкг/мл — через 24 ч.

Показания. Бактериальные инфекции переднего отдела глаза (конъюнктивит, блефарит, блефароконъюнктивит, в т. ч. хламидийной этиологии).

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский и подростковый возраст.

Режим дозирования. Взрослым по 1 кап 2-3 раза в сутки в нижний конъюнктивальный мешок в течение 7-9 дней. В начале лечения необходимо более частое введение: 5 кап в течение 20 мин (по 1 кап с интервалом в 5 мин) или 1 кап/ч в течение 6-10 ч.

Побочные эффекты. Ощущение жжения; при длительном применении — развитие вторичной грибковой инфекции.

Особые указания. В период лечения следует избегать ношения контактных линз.

☞ Лорасепт

Фарм. группа: противомикробное средство.

Состав: феноксизидиметилдодециламмония бромид 0.5 мг.

Формы выпуска. *Сублингвально:* таблетки защечные 0.5 мг.

Фармакологическое действие. Антисептическое средство из группы бисчетвертичных аммониевых соединений. Оказывает противомикробное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов. Обладает противовоспалительной и противоаллергической активностью.

Показания. Тонзиллит, фарингит. В стоматологической практике — воспалительные заболевания пародонта и слизистой оболочки полости рта (в т. ч. стоматит грибковой этиологии).

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, печеночная недостаточность.

Режим дозирования. Местно. При появлении первых признаков заболевания таблетку кладут в рот и держат до полного рассасывания, периодически проглатывая слюну. После полного рассасывания таблетки рекомендуется в течение 20 мин воздержаться от питья и приема пищи. Процедуру повторяют через каждые 2-3 ч в течение дня.

Побочные эффекты. Жжение слизистой оболочки полости рта.

☞ МАФЕНИД

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синоним — Мафенид ацетат.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения 10 %.

Химическое название. 4-(аминометил) бензосульфонида ацетат.

Фармакологическое действие. Мафенида ацетат — сульфаниламид, противомикробный препарат широкого спектра действия, активен *in vitro* в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, патогенных анаэробов (в т. ч. *Clostridium perfringens*). Минимальные бактериостатические концентрации в зависимости от вида микроба находятся в пределах от 30 до 5000 мкг/мл. Эффект практически не изменяется в присутствии ПАБК. В концентрации 5-10 % оказывает противомикробное действие при местном лечении гнойной инфекции.

Показания. Инфицированные ожоги, гнойные раны, пролежни, трофические язвы.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Местно, в виде 10 % мази, наносят непосредственно на раневую поверхность, в полости вводят тампоны, пропитанные мазью. На раны, предварительно очищенные от гнойно-некротических масс, накладывают салфетки, смазанные слоем мази толщиной 2-3 мм. Обычно расходуют 30-70 г мази на одну повязку. Смену повязок проводят ежедневно или 2-3 раза в неделю, в зависимости от количества гнойного отделяемого. Длительность лечения составляет от 1 нед до 4-5 нед. При ожогах II ст. возможно однократное наложение повязки.

Побочные эффекты. Местнораздражающее действие, жжение, боли в ране (длительностью от 20-30 мин до 1-3 ч, при сильных болях рекомендуется назначать анальгетики).

Особые указания. В случае присыхания повязки с мазью к раневой поверхности перед снятием повязки рекомендуется отмачивать ее антисептическим раствором во избежание травматизации поверхностного эпителия и кровоточивости раневой поверхности.

▣ МЕРОПЕНЕМ

Фарм. группа: антибиотик-карбапенем.

Синоним — Меронем.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 0,5; 1 г.

Химическое название. [4R-[3(3S*, 5S*)4альфа, 5бета, 6бета(R*)]] -3-[[5-(диметиламино)карбонил] -3-пирролидинил]тио] -6-(1-гидроксиэтил)-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3,2,0.]гепт-2-ен-2-карбоновой кислоты тригидрат.

Фармакологическое действие. Антибиотик из группы карбапенемов для парентерального применения. Устойчив к дегидропептидазе-1, действует бактерицидно (подавляет синтез клеточной стенки бактерий), легко проникает через клеточную стенку бактерий, устойчив к действию большинства β-лактамаз, обладает высоким аффинитетом к белкам, связывающим пенициллин (PBPs). Бактерицидные и бактериостатические концентрации практически не различаются. Среди известных β-лактамных антибиотиков обладает наиболее высокой активностью в отношении большинства аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Взаимодействует с рецепторами — специфическими пенициллин-связывающими белками на поверхности цитоплазматической мембраны, тормозит синтез пептидогликанового слоя клеточной стенки (вследствие структурного сходства), подавляет транспептидазу, способствует высвобождению аутолитических ферментов клеточной стенки, что в итоге вызывает ее повреждение и гибель бактерий.

Активен в отношении грамположительных аэробов: *Bacillus spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus liquefaciens*, *Enterococcus avium*, *Listeria monocytogenes*, *Lactobacillus spp.*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* (в т. ч. пенициллиназопродуцирующих), *Staphylococcus spp.* (коагулазо-негативных, в т. ч. *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus capitis*, *Streptococcus pneumoniae*, в т. ч. устойчивых к пенициллину), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus saliva-*

rius, *Streptococcus morbillorum*, *Streptococcus* spp. (группы G и F), *Rhodococcus equi*;

грамотрицательных аэробов: *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas sorbria*, *Aeromonas caviae*, *Alcaligenes faecalis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter amalonaticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* (включая бета-лактамазопродуцирующие и ампициллиноустойчивые штаммы), *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы бета-лактамазоположительные, устойчивые к пенициллинам и спектиномицину), *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella ozaena*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia alcalifaciens*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas shigelloides*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas stutzeri*, *Stenotrophomonas*, *Salmonella* spp., включая *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Serratia liquifaciens*, *Serratia* spp., *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *Shigella dysenteriae*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica*;

анаэробных бактерий: *Actinomyces israelii*, *Bacteroides* spp. (в т. ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides variabilis*, *Bacteroides pneumosintes*, *Bacteroides coagulans*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*), *Prevotella* spp. (в т. ч. *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella buccae*, *Prevotella denticola*, *Prevotella levi*), *Porphyromonas* spp. (в т. ч. *Porphyromonas asaccharolyticus*), *Bifidobacterium* spp., *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium cadaveris*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium clostridiiformis*, *Clostridium tetani*, *Eubacter lentum*, *Eubacter aerofaciens*, *Fusobacterium mortiferum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus micros*, *Peptostreptococcus saccharolyticus*, *Peptococcus magnus*, *Peptococcus prevotii*, *Propionibacterium acne*, *Propionibacterium avidium*, *Propionibacterium granulosum*.

Фармакокинетика. При в/в введении 250 мг в течение 30 мин C_{\max} — 11 мкг/мл, для дозы 500 мг — 23 мкг/мл, 1 г — 49 мкг/мл (абсолютной фармакокинетической пропорциональной зависимости от введенной дозы для C_{\max} и АUC нет). При увеличении дозы с 250 мг до 2 г клиренс уменьшается с 287 до 205 мл/мин. При в/в болюсном введении в течение 5 мин 500 мг C_{\max} — 52 мкг/мл, 1 г — 112 мкг/мл. Связь с белками плазмы — 2 %.

Хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма, в т. ч. в СМЖ больных бактериальным менингитом, достигая концентраций, превышающих требуемые для подавления большинства бактерий (бактерицидные концентрации создаются через 0.5-1.5 ч после начала инфузии). В незначительных количествах проникает в грудное молоко.

Подвергается незначительному метаболизму в печени с образованием единственного неактивного метаболита. $T_{1/2}$ — 1 ч, у детей до 2 лет — 1.5-2.3 ч. В диапазоне доз 10-40 мг/кг у взрослых и детей наблюдается линейная зависимость фармакокинетических параметров. Не кумулирует.

Выводится почками — 70 % в неизменном виде в течение 12 ч. Концентрация меропенема в моче, превышающая 10 мкг/мл, поддерживается в течение 5 ч после введения 500 мг. У больных с почечной недостаточностью клиренс коррелирует с КК. У пожилых пациентов снижение клиренса меропенема коррелирует со снижением КК, связанным с возрастом. $T_{1/2}$ — 1.5 ч. Выводится при гемодиализе.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями (в качестве монотерапии или комбинации с другими противовирусными и противогрибковыми ЛС): инфекции нижних дыхательных путей (в т. ч. пневмония, включая госпитальную); инфекции, вызванные синегнойной палочкой), абдоминальные инфекции (осложненный аппендицит, перитонит, пельвиоперитонит), пиелонефрит, пиелит, инфекции кожи и мягких тканей (в т. ч. рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы), дизентерия, эндокардит, бактериальный менингит, сепсис, воспалительные заболевания органов малого таза (включая эндометрит), подозрение на бактериальную инфекцию у взрослых с фебрильными эпизодами на фоне нейтропении (эмпирическое лечение).

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст (младше 3 мес).

Режим дозирования. В/в болюсно (в разведении стерильной водой 5 мл на 250 мг), в течение 5 мин либо в/в инфузионно, в течение 15-30 мин (в разведении до 50-200 мл совместимой инфузионной жидкостью).

Взрослым при пневмонии, инфекциях мочевыводящих путей, гинекологических инфекциях и воспалительных заболеваниях тазовых органов, инфекциях кожи и мягких тканей — в/в, по 500 мг каждые 8 ч; при госпитальной пневмонии, перитоните, сепсисе, подозрении на бактериальную инфекцию у больных с нейтропенией — в/в, по 1 г 3 раза в сутки; при менингите — по 2 г каждые 8 ч. При ХПН дозу корректируют в зависимости от КК: при КК 26-50 мл/мин — по 0.5-1 г 2 раза в сутки, 10-25 мл/мин — по 250-500 мг 2 раза в сутки, менее 10 мл/мин — по 500 мг 1 раз в сутки.

Детям в возрасте от 3 мес до 12 лет разовая доза для в/в введения — 10-20 мг/кг 3 раза в сутки; детям с массой тела более 50 кг применяют дозировки для взрослых; при менингите — в/в, 40 мг/кг каждые 8 ч. Опыт применения у детей с нарушениями функции почек отсутствует.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, диарея, холестатический гепатит, гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, ЛДГ, редко — кандидоз полости рта, псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны ССС: развитие или усугубление СН, остановка сердца, тахи- или брадикардия, снижение или повышение АД, обморочные состояния, инфаркт миокарда, тромбоз эмболия ветвей легочной артерии.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, отеки, нарушение функции почек (гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины в плазме), гематурия.

Аллергические реакции: зуд кожи, кожная сыпь, крапивница, мультиформная экссудативная эритема, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Со стороны нервной системы: головная боль, парестезии, бессонница, повышенная возбудимость, тревожность, депрессия, нарушение

ние сознания, галлюцинации, эпилептиформные припадки, судороги.

Со стороны лабораторных показателей: эозинофилия, нейтропения, лейкопения, редко — агранулоцитоз, обратимая тромбоцитопения, снижение частичного тромбопластинового времени.

Местные реакции: воспаление, тромбоз, тромбоз, болезненность в месте введения; повреждение тканей с сопутствующим подъемом КФК (при в/м введении).

Прочие: положительная прямая или непрямая пробы Кумбса, анемия, диспноэ, вагинальный кандидоз.

Взаимодействие. Несовместим с гепарином. Совместим с 0.9 % раствором NaCl, 5 % или 10 % раствором декстрозы, с 0.02 % раствором натрия гидрокарбоната, 5 % раствором декстрозы с 0.225 % NaCl, 5 % раствором декстрозы с 0.15 % KCl, 2.5 % и 10 % раствором маннитола.

Ганцикловир повышает риск развития генерализованных судорог.

Проявляет антагонизм при взаимодействии с β -лактамами антибиотиками.

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение и увеличивают концентрацию в плазме.

Особые указания. Пациенты, имеющие в анамнезе гиперчувствительность к карбапенемам, пеницилинам или другим β -лактамам антибиотикам, могут проявлять гиперчувствительность к меропенему.

Лечение больных с заболеваниями печени должно проводиться под тщательным контролем активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина.

В процессе лечения возможно развитие устойчивости возбудителей, в связи с чем длительное лечение проводят под постоянным контролем распространения резистентных штаммов. У лиц с жалобами на ЖКТ, особенно страдающих колитами, необходимо учитывать возможность развития псевдомембранозного колита (токсин, продуцируемый *Clostridium difficile*, является одной из основных причин колитов, связанных с антибиотиками), первым симптомом которого может служить развитие диареи на фоне лечения.

При монотерапии известной или подозреваемой инфекции нижних дыхательных путей тяжелого течения, вызываемой *Pseudomonas aeruginosa*, рекомендуется регулярное определение чувствительности возбудителя.

При беременности и лактации необходимо оценить потенциальное преимущество и возможный риск от применения препарата для плода, младенца и матери.

☞ МЕТАЗИД

Фарм. группа: противотуберкулезное средство.

Синоним — Метазид.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 0.5 г, 100, 300 мг.

Химическое название. 2,2-метилендигидразид 4-пиридинкарбоновой кислоты.

Фармакологическое действие. Противотуберкулезное средство, обладает бактерицидным действием в отношении активно делящихся микобактерий туберкулеза. Подавляет синтез фосфолипидов мембран, образует хелатные комплексы с двухвалентными катионами металлов, что нарушает нормальную жизнедеятельность микроорганиз-

мов; снижает синтез миколиевых кислот. При монотерапии быстро развивается устойчивость.

Фармакокинетика. Быстро и полно всасывается в ЖКТ. TC_{max} — 1 ч. Хорошо проникает в различные органы и ткани, в т. ч. в ликвор. Проникает через плаценту, секретируется в грудное молоко. Метаболизируется в печени с образованием неактивных ацетилированных метаболитов. $T_{1/2}$ — около 6 ч, туберкулостатическая концентрация в крови сохраняется в течение 24 ч. Выводится почками в виде метаболитов и в неизмененном виде.

Показания. Туберкулез (все формы у взрослых и детей).

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, органические заболевания центральной нервной системы и периферических нервов, нарушение зрения, эпилепсия, тонико-клонические судороги (в анамнезе), беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь, взрослым — по 0.5 г 2 раза в сутки. Высшая суточная доза для взрослых — 2 г. Детям — из расчета 20-30 мг/кг в 2-3 приема. Высшая суточная доза для детей — 1 г.

Побочные эффекты. Головокружение, мышечные подергивания, генерализованные судороги, нарушения координации движений, периферическая полиневропатия, диспепсия (тошнота, рвота, диарея, боль в животе); сухость во рту, поражение печени и почек, атрофия зрительного нерва, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, меттемоглобинемия, аллергические реакции.

Взаимодействие. Усиливает действие других противотуберкулезных ЛС.

☞ **МЕТЕНАМИН**

Фарм. группа: противомикробное средство.

Синоним — Гексаметилентетрамин.

Формы выпуска. Внутрь: таблетки 0.5 г, 250 мг;

Парентерально: раствор для внутривенного введения 400 мг/мл, раствор для инъекций 400 мг/мл.

Химическое название. 1, 3, 5, 7-Тетраазатрицикло [3,3,1,1]декан (в виде ангидрометилентрициклата, камфората, гиппурата, индигокармина-та или манделата).

Фармакологическое действие. Уроантисептик, активный в отношении большинства микроорганизмов, вызывающих заболевания мочевыводящих путей. Оказывает дозозависимый бактерицидный или бактериостатический эффект. Является пролекарством, из которого в кислой среде высвобождается формальдегид, денатурирующий белковые структуры микробов (расщепление происходит в почках).

Фармакокинетика. Быстро и полно всасывается в ЖКТ. Биодоступность — 30-60 %. С белками плазмы практически не связывается. Попадает в мочу посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. TC_{max} — 2 ч. $T_{1/2}$ — 4-6 ч. Выводится почками, 90 % от всосавшейся дозы — в течение 24 сут.

Показания. Инфекции мочевыводящих путей: цистит, пиелит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, дегидратация, печеночная и/или почечная недостаточность, беременность, период лактации, детский возраст (до 6 лет).

Режим дозирования. Внутрь — по 0.1-1 г 2 раза в сутки. В/в — 2-4 г (510 мл 40 % раствора). Курс лечения определяется индивидуально.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе.

Со стороны мочевыделительной системы: альбуминурия, гематурия, кристаллурия.

Аллергические реакции: кожные высыпания и зуд.

Местные реакции: гиперемия и болезненность в месте введения.

Взаимодействие. ЛС, ощелачивающие мочу (антациды, ингибиторы карбоангидразы, натрия гидрокарбонат, цитраты, тиазидные диуретики), снижают эффективность.

☞ МЕТРОНИДАЗОЛ

Фарм. группа: противомикробное и противопротозойное средство.

Синонимы: Метрогил; Метрозол; Метронидазол; Метронидазол-Фаркос; Розамет; Розекс.

Формы выпуска. *Наружно:* гель для наружного применения 0.75, 1 %, крем для наружного применения 0.75, 1 %.

Химическое название. 2-метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-этанол.

Фармакологическое действие. При местном применении оказывает противоугревое действие, механизм которого точно неизвестен (не связано с действием на клеща *Demodex folliculorum*, обнаруживаемого в волосяных фолликулах и секрете сальных желез, и каким-либо влиянием на продукцию этого секрета).

Метронидазол для наружного применения, возможно, обладает антиоксидантной активностью. Установлено, что он значительно снижает продукцию нейтрофилами активного кислорода, гидроксильных радикалов и водорода пероксида, которые являются потенциальными оксидантами, способными вызывать повреждение тканей в месте воспаления.

Метронидазол для наружного применения неэффективен в отношении телеангиэктазий, отмечаемых при розовых угрях.

Фармакокинетика. Всасывание минимальное, после наружного применения геля в сыворотке крови обнаруживаются лишь следовые количества препарата. Всосавшийся метронидазол проходит через плаценту и ГЭБ. C_{max} — до 66 нг/мл (при нанесении 1 г геля, эквивалентного 7.5 мг метронидазола).

Показания. Розовые угри (в т. ч. постероидные), вульгарные угри, инфекционные заболевания кожи, пролежни, трофические язвы, ожог, экзема, себорейная экзема, жирная себорея, себорейный дерматит, трофические язвы нижних конечностей (на фоне варикозного расширения вен, сахарного диабета), вялозаживающие раны, пролежни, геморрой, трещины заднего прохода.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

С осторожностью. Беременность (I триместр), период лактации.

Режим дозирования. Наносят на предварительно очищенную кожу тонким слоем 2 раза в сутки, утром и вечером, в течение 3-9 нед. При необходимости накладывают окклюзионную повязку. Нанесение крема и геля можно чередовать. Средняя продолжительность лечения составляет 3-4 мес, терапевтический эффект обычно отмечается уже после 3 нед лечения.

Побочные эффекты. Аллергические реакции (крапивница, кожная сыпь); гиперемия, шелушение и жжение кожи, слезотечение.

Взаимодействие. При одновременном назначении усиливает действие варфарина и других непрямых антикоагулянтов (увеличивает протромбиновое время).

Особые указания. Только для наружного применения!

Не наносить на слизистую оболочку глаз или вблизи глаз (может вызывать слезотечение). В случае попадания геля в глаза их следует незамедлительно промыть большим количеством воды.

Важно наносить препарат на весь пораженный участок.

Метронидазол для наружного применения в виде геля приготовлен на водной основе, не содержит жиров, незаметен на лице и не оставляет пятен.

☒ **МЕТРОНИДАЗОЛ**

Фарм. группа: противомикробное и противопротозойное средство.

Синонимы: Медазол; Метрогил; Метронидазол; Трихопол; Флагил.

Формы выпуска. *Вагинально:* гель вагинальный 10 мг/г, суппозитории вагинальные 0.5 г, 100 мг, таблетки вагинальные 0.5 г.

Химическое название. 2-метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-этанол.

Фармакологическое действие. Противопротозойный и противомикробный препарат, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.

Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambia spp.*, а также облигатных анаэробов *Bacteroides spp.* (в т. ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella (Prevotella bivia, Prevotella buccae, Prevotella disiens)* и некоторых грамположительных микроорганизмов (*Eubacter spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mobiluncus spp.*). МПК для этих штаммов составляет 0.125-6.25 мкг/мл.

К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы.

Фармакокинетика. После интравагинального введения подвергается системной абсорбции (около 56 %).

Относительная биодоступность вагинального геля в 2 раза выше биодоступности одноразовой дозы (500 мг) влагалищных таблеток метронидазола.

Проникает в грудное молоко и большинство тканей, проходит через ГЭБ и плаценту. Связь с белками плазмы — менее 20 %. Метаболизируется в печени путем гидроксилирования, окисления и глюкуронирования. Активность основного метаболита (2-оксиметронидазол) — 30 % активности исходного соединения. TC_{max} (237 нг/мл) вагинального геля — 6-12 ч.

Выводится почками — 60-80 % дозы препарата системного действия (20 % этого количества в неизменном виде), кишечником — 6-15 % дозы препарата системного действия.

Показания. Урогенитальный трихомониаз (в т. ч. уретрит, вагинит), неспецифический вагинит различной этиологии, подтвержденный клиническими и микробиологическими данными.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к производным нитроимидазола), лейкопения, нарушения координации движений, органические поражения ЦНС (в т. ч. эпилепсия), печеночная недос-

таточность (в случае назначения больших доз), беременность (I триместр), период лактации.

С осторожностью. Беременность (II-III триместры), лейкопения в анамнезе.

Режим дозирования. Интравагинально, однократно 2 г или в виде курсового лечения по 500 мг/сут 2 раза в день (утром и вечером) в течение 10 дней. Во время курса лечения следует избегать половых сношений.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, кожная сыпь.

Местные реакции: ощущение жжения или раздражение полового члена у полового партнера, ощущение жжения или учащенное мочеиспускание, вульвит (зуд, жгучая боль или гиперемия слизистой оболочки в области наружных половых органов).

Возможно развитие системных эффектов: изменение вкусовых ощущений, включая «металлический» привкус, головокружение, головная боль, сухость во рту, тошнота, рвота, снижение аппетита, спастические боли в брюшной полости, запоры или диарея, окрашивание мочи в темный цвет, лейкопения или лейкоцитоз.

После отмены препарата — развитие кандидоза влагалища.

Взаимодействие. Аналогично дисульфираму, вызывает непереносимость этанола.

Одновременное применение с дисульфирамом может привести к развитию различных неврологических симптомов (не следует назначать метронидазол больным, которые принимали дисульфирам в течение последних 2 нед).

Усиливает действие непрямых антикоагулянтов (варфарин), не рекомендуется сочетать с недеполяризующими миорелаксантами (векуроний).

При одновременном приеме с препаратами Li^+ может повышаться концентрация последнего в плазме.

Фенобарбитал ускоряет метаболизм метронидазола за счет индукции микросомальных ферментов печени; диметидин — снижает, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови и увеличению риска развития побочных явлений.

Особые указания. Рекомендуется одновременное лечение половых партнеров.

При лечении трихомонадного вагинита у женщин и трихомонадного уретрита у мужчин необходимо воздерживаться от половых контактов.

При вагините, вызванном *Trichomonas vaginalis*, целесообразно одновременное лечение полового партнера метронидазолом для приема внутрь.

В случае применения препарата совместно с метронидазолом для приема внутрь, особенно при повторном курсе, необходим контроль картины периферической крови (опасность лейкопении).

В период лечения противопоказан прием этанола (возможно развитие дисульфирамоподобных реакций: абдоминальная боль спастического характера, тошнота, рвота, головная боль, внезапный прилив крови к лицу).

📖 МЕТРОНИДАЗОЛ

Фарм. группа: противомикробное и противопротозойное средство.

Синонимы: Акваметро; Апо-Метронидазол; Клион; Медазол; Метрогил; Метрозол; Метролакэр; Метрон; Метронидазол; Метронидазол Браун; Метронидазол Ватхем; Метронидазол Никомед; Метронидазол-АКОС; Метронидазол-Рос; Метронидазол-Русфар; Метронидазол-ТАТ; Метронидазол-Тева; Трихазол; Трихоброл; Трихопол; Флагил; Эфлоран.

Формы выпуска. *Внутрь:* суспензия для приема внутрь 200 мг/5 мл, таблетки 0.5 г, 250, 400 мг, таблетки покрытые оболочкой 0.5 г, 200, 250, 400 мг;

Парентерально: порошок для приготовления раствора для инфузий 0.5; 3 г, раствор для инфузий 0.5 %, 5 мг/мл.

Химическое название. 2-метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-этанол.

Фармакологическое действие. Противопротозойный и противомикробный препарат, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.

Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Lambliа spp.*, а также облигатных анаэробов *Bacteroides spp.* (в т. ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella (Prevotella bivia, Prevotella buccae, Prevotella disiens)* и некоторых грамположительных микроорганизмов (*Eubacter spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*). МПК для этих штаммов составляет 0.125–6.25 мкг/мл.

В сочетании с амоксициллином проявляет активность в отношении *Helicobacter pylori* (амоксициллин подавляет развитие резистентности к метронидазолу).

К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы и факультативные анаэробы, но в присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергично с антибиотиками, эффективными против обычных аэробов.

Увеличивает чувствительность опухолей к облучению, вызывает дисульфирамоподобные реакции, стимулирует репаративные процессы.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая (биодоступность не менее 80 %). Обладает высокой проникающей способностью, достигая бактерицидных концентраций в большинстве тканей и жидкостей организма, включая легкие, почки, печень, кожу, СМЖ, мозг, желчь, слюну, амниотическую жидкость, полости абсцессов, вагинальный секрет, семенную жидкость, грудное молоко, проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Объем распределения: взрослые — примерно 0.55 л/кг, новорожденные — 0.54–0.81 л/кг.

C_{\max} составляет от 6 до 40 мкг/мл в зависимости от дозы. TC_{\max} — 1–3 ч. Связь с белками плазмы — 10–20 %.

При в/в введении 500 мг в течение 20 мин C_{\max} в сыворотке крови через 1 ч — 35.2 мкг/мл, через 4 ч — 33.9 мкг/мл, через 8 ч — 25.7 мкг/мл; C_{\min} при последующем введении — 18 мкг/мл. TC_{\max} — 30–60 мин, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 6–8 ч. При нормальном желчеобразовании концентрация метронидазола в желчи после в/в введения может значительно превышать концентрацию в плазме.

В организме метаболизируется около 30-60 % метронидазола путем гидроксилирования, окисления и глюкуронирования. Основной метаболит (2-оксиметронидазол) также оказывает противопрозоидное и противомикробное действие.

$T_{1/2}$ при нормальной функции печени — 8 ч (от 6 до 12 ч), при алкогольном поражении печени — 18 ч (от 10 до 29 ч), у новорожденных: родившихся при сроке беременности — 28-30 нед — примерно 75 ч, 32-35 нед — 35 ч, 36-40 нед — 25 ч. Выводится почками 60-80 % (20 % в неизменном виде), через кишечник — 6-15 %.

Почечный клиренс — 10.2 мл/мин. У больных с нарушением функции почек после повторного введения может наблюдаться кумулирование метронидазола в сыворотке крови (поэтому у больных с тяжелой почечной недостаточностью частоту приема следует уменьшать).

Метронидазол и основные метаболиты быстро удаляются из крови при гемодиализе ($T_{1/2}$ сокращается до 2.6 ч). При перитонеальном диализе выводится в незначительных количествах.

Показания. Протозойные инфекции: внекишечный амебиаз, включая амебный абсцесс печени, кишечный амебиаз (амебная дизентерия), трихомоноз, гiardиазис, балантидиаз, лямблиоз, кожный лейшманиоз, трихомонадный вагинит, трихомонадный уретрит.

Инфекции, вызываемые *Bacteroides spp.* (в т. ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distans*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*): инфекции костей и суставов, инфекции ЦНС, в т. ч. менингит, абсцесс мозга, бактериальный эндокардит, пневмония, эмпиема и абсцесс легких, сепсис.

Инфекции, вызываемые видами *Clostridium spp.*, *Peptococcus* и *Peptostreptococcus*: инфекции брюшной полости (перитонит, абсцесс печени), инфекции органов таза (эндометрит, абсцесс фаллопиевых труб и яичников, инфекции свода влагалища).

Псевдомембранозный колит (связанный с применением антибиотиков).

Гастрит или язва двенадцатиперстной кишки, связанные с *Helicobacter pylori*.

Профилактика послеоперационных осложнений (особенно вмешательства на ободочной кишке, околоректальной области, аппендэктомия, гинекологические операции).

Лучевая терапия больных с опухолями — в качестве радиосенсибилизирующего ЛС в случаях, когда резистентность опухоли обусловлена гипоксией в клетках опухоли.

Противопоказания. Гиперчувствительность, лейкопения (в т. ч. в анамнезе), органические поражения ЦНС (в т. ч. эпилепсия), печеночная недостаточность (в случае назначения больших доз), беременность (I триместр), период лактации.

С осторожностью. Беременность (II-III триместры), почечная/печеночная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь и парентерально.

Внутрь, во время или после еды (или запивая молоком), не разжевывая.

При трихомонозе — по 250 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней или по 400 мг 2 раза в сутки в течение 5-8 дней. Женщинам необходимо дополнительно назначать метронидазол в форме вагинальных свечей или таблеток. При необходимости можно повторить курс лечения или повысить дозу до 0.75-1 г/сут. Между курсами следует сделать перерыв в 3-4 нед с проведением повторных контрольных лабо-

раторных исследований. Альтернативной схемой терапии является назначение по 2 г однократно пациенту и его половому партнеру.

Детям 2-5 лет — 250 мг/сут; 5-10 лет — 250-375 мг/сут, старше 10 лет — 500 мг/сут. Суточную дозу следует разделить на 2 приема. Курс лечения — 10 дней.

При лямблиозе — по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5-7 дней.

Детям до 1 года — по 125 мг/сут, 2-4 лет — по 250 мг/сут, 5-8 лет — по 375 мг/сут, старше 8 лет — по 500 мг/сут (в 2 приема). Курс лечения — 5 дней.

При гиардиазисе — по 15 мг/кг/сут в 3 приема в течение 5 дней.

Взрослым: при бессимптомном амебиазе (при выявлении кисты) суточная доза — 1-1.5 г (по 500 мг 2-3 раза в сутки) в течение 5-7 дней.

При хроническом амебиазе суточная доза — 1.5 г в 3 приема в течение 5-10 дней, при острой амебной дизентерии — 2.25 г в 3 приема до прекращения симптомов.

При абсцессе печени максимальная суточная доза — 2.5 г в 1 или 2-3 приема, в течение 3-5 дней, в комбинации с антибиотиками (тетрациклинами) и другими методами терапии.

Детям 1-3 лет — $\frac{1}{4}$ дозы взрослого, 3-7 лет — $\frac{1}{3}$ дозы взрослого, 7-10 лет — $\frac{1}{2}$ дозы взрослого.

При балангидиазе — 750 мг 3 раза в сутки в течение 5-6 дней.

При язвенном стоматите взрослым назначают по 500 мг 2 раза в сутки в течение 3-5 дней; детям в этом случае препарат не показан.

При псевдомембранозном колите — по 500 мг 3-4 раза в сутки.

Для эрадикации *Helicobacter pylori* — по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней (в составе комбинированной терапии, например комбинации с амоксициллином 2.25 г/сут).

При лечении анаэробной инфекции максимальная суточная доза — 1.5-2 г.

При лечении хронического алкоголизма назначают по 500 мг/сут на период до 6 мес (не более).

Для профилактики инфекционных осложнений — по 750-1500 мг/сут в 3 приема за 3-4 дня до операции или однократно 1 г в первые сутки после операции. Через 1-2 дня после операции (когда уже разрешен прием внутрь) — по 750 мг/сут в течение 7 дней.

При выраженных нарушениях функции почек (КК менее 10 мл/мин) суточная доза должна быть уменьшена в 2 раза.

Суспензия для приема внутрь. Анаэробные бактериальные инфекции: детям — 7 мг/кг каждые 8 ч, курс лечения — 7-10 дней; лямблиоз: детям 2-5 лет — 200 мг/сут, 5-10 лет — 300 мг/сут, 10-15 лет — 400 мг/сут. Продолжительность лечения лямблиоза — 5 дней. Курс лечения можно повторить через 10-15 дней.

Парентерально. Взрослым и детям старше 12 лет в начальной дозе 0.5-1 г в/в капельно (длительность инфузий — 30-40 мин), а затем каждые 8 ч по 500 мг со скоростью 5 мл/мин. При хорошей переносимости после первых 2-3 инфузий переходят на струйное введение. Курс лечения — 7 дней. При необходимости в/в введение продолжают в течение более длительного времени. Максимальная суточная доза — 4 г. По показаниям осуществляют переход на поддерживающий прием внутрь в дозе по 400 мг 3 раза в сутки. Детям в возрасте до 12 лет назначают по той же схеме в разовой дозе — 7.5 мг/кг.

При гнойно-септических заболеваниях обычно проводят 1 курс лечения.

В профилактических целях взрослым и детям старше 12 лет назначают в/в капельно по 0.5-1 г накануне операции, в день операции и на следующий день — 1.5 г/сут (по 500 мг каждые 8 ч). Через 1-2 дня переходят на поддерживающую терапию внутрь. Больным с ХПН и КК менее 30 мл/мин и/или печеночной недостаточностью максимальная суточная доза — не более 1 г, кратность приема — 2 раза в сутки.

В качестве радиосенсибилизирующего ЛС вводят в/в капельно из расчета 160 мг/кг или 4-6 г/кв. м поверхности тела за 0.5-1 ч до начала облучения. Применяют перед каждым сеансом облучения в течение 1-2 нед. В оставшийся период лучевого лечения метронидазол не применяют. Максимальная разовая доза не должна превышать 10 г, курсовая — 60 г. Для снятия интоксикации, вызванной облучением, применяют капельное введение 5 % раствора декстрозы, Гемодеза или 0.9 % раствора NaCl.

При раке шейки матки и тела матки, раке кожи используют в виде местных аппликаций (3 г растворяют в 10 % растворе ДМСО), смачивают тампоны, которые применяют местно, за 1.5-2 ч до облучения). При плохой регрессии опухоли аппликации проводят в течение всего курса лучевой терапии. При положительной динамике очищения опухоли от некроза — в течение первых 2 нед лечения.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: диарея, снижение аппетита, тошнота, рвота, кишечная колика, запоры, «металлический» привкус во рту, сухость во рту, глоссит, стоматит, панкреатит.

Со стороны нервной системы: головокружение, нарушения координации движений, атаксия, спутанность сознания, раздражительность, депрессия, повышенная возбудимость, слабость, бессонница, головная боль, судороги, галлюцинации, периферическая невропатия.

Аллергические реакции: крапивница, кожная сыпь, гиперемия кожи, заложенность носа, лихорадка, артралгии.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, цистит, полиурия, недержание мочи, кандидоз, окрашивание мочи в красно-коричневый цвет.

Местные реакции: тромбофлебит (боль, гиперемия или отечность в месте инъекции).

Прочие: нейтропения, лейкопения, уплощение зубца T на ЭКГ.

Взаимодействие. Усиливает действие непрямых антикоагулянтов, что ведет к увеличению времени образования протромбина.

Аналогично дисульфираму вызывает непереносимость этанола.

Одновременное применение с дисульфирамом может привести к развитию различных неврологических симптомов (интервал между назначением — не менее 2 нед).

Метронидазол для в/в введения не рекомендуется смешивать с другими ЛС.

Циметидин подавляет метаболизм метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в сыворотке крови и увеличению риска развития побочных явлений.

Одновременное назначение ЛС, стимулирующих ферменты микросомального окисления в печени (фенобарбитал, фенитоин), может ускорять элиминацию метронидазола, в результате чего понижается его концентрация в плазме.

При одновременном приеме с препаратами Li^+ может повышаться концентрация последнего в плазме и развитие симптомов интоксикации.

Не рекомендуется сочетать с недеполяризующими миорелаксантами (векурония бромид).

Сульфаниламиды усиливают противомикробное действие метронидазола.

Особые указания. В период лечения противопоказан прием этанола (возможно развитие дисульфирамоподобных реакций: абдоминальная боль спастического характера, тошнота, рвота, головная боль, внезапный прилив крови к лицу).

В комбинации с амоксициллином не рекомендуется применять у пациентов моложе 18 лет.

При длительной терапии необходимо контролировать картину крови.

При лейкопении возможность продолжения лечения зависит от риска развития инфекционного процесса.

Появление атаксии, головокружения и любое другое ухудшение неврологического статуса больных требует прекращения лечения.

Может иммобилизовать трепонемы и приводить к ложноположительному тесту Нельсона.

Окрашивает мочу в темный цвет.

При лечении трихомонадного вагинита у женщин и трихомонадного уретрита у мужчин необходимо воздерживаться от половой жизни. Обязательно одновременное лечение половых партнеров. Лечение не прекращается во время менструаций. После терапии трихомоноза следует провести контрольные пробы в течение 3 очередных циклов до и после менструации.

После лечения лямблиоза, если симптомы сохраняются, через 3–4 нед провести 3 анализа кала с интервалами в несколько дней (у некоторых успешно леченных больных непереносимость лактозы, вызванная инвазией, может сохраняться в течение нескольких недель или месяцев, напоминая симптомы лямблиоза).

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

▣ **МЕТРОНИДАЗОЛ + МИКОНАЗОЛ**

Фарм. группа: противомикробное комбинированное средство (противомикробное и противопROTOZOЙное средство + противогрибковое средство).

Синонимы: Клион-Д 100; Нео-Пенотран.

Формы выпуска. *Вагинально:* суппозитории вагинальные, таблетки вагинальные.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат для интравагинального применения. Активен в отношении заболеваний, вызванных *Trichomonas spp.* и/или грибами. Метронидазол — противомикробный препарат с высокой активностью в отношении облигатных споро- и неспорообразующих анаэробных бактерий (*Bacteroides fragilis* и другие *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, зубактерии, *Haemophilus influenzae*, анаэробные кокки) и возбудителей некоторых протозойных инфекций (*Trichomonas spp.*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*); оказывает бактерицидное и противоцистодное действие; неактивен в отношении аэробных бактерий. Миконазол оказывает

фунгицидное действие. При интравагинальном применении активен в основном в отношении *Candida albicans*.

Показания. Вагинит; трихомониаз, микозы.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (особенно I триместр).

Режим дозирования. Интравагинально, по 1 таблетке (предварительно смочив водой) вечером, перед сном, в течение 10 дней. При лечении трихомонадной инфекции одновременно назначают метронидазол перорально.

Побочные эффекты. Местные: жжение, зуд, раздражение слизистой оболочки влагалища. Общие: головная боль, тошнота, диарея, абдоминальная боль спастического характера, кожная сыпь, крапивница.

Взаимодействие. Усиливает действие непрямых антикоагулянтов.

Особые указания. В процессе лечения запрещается употреблять этанол, рекомендуется воздерживаться от половой жизни. Вагинальные таблетки эффективно действуют только в комбинации с пероральными формами метронидазола.

▣ **МЕТРОНИДАЗОЛ + ХЛОРГЕКСИДИН**

Фарм. группа: противомикробное средство.

Синонимы: Метрогил Дента; Метрогил дента профессиональный; Метрозол Дента.

Формы выпуска. *Местно:* гель стоматологический

Фармакологическое действие. Комбинированный противомикробный препарат. Эффективность препарата обусловлена наличием в его составе таких активных ингредиентов, как метронидазол и хлоргексидин.

Метронидазол — производное нитроимидазола, обладающего антипротозойным и антибактериальным действием против анаэробных простейших и анаэробных бактерий, вызывающих периодонтит: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella denticola*, *Fusobacterium fusiformis*, *Wolinella recta*, *Treponema spp.*, *Eikenella corrodens*, *Borrelia vincentii*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Selenomonas spp.* Неактивен в отношении аэробных бактерий. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий.

Хлоргексидин — дезинфицирующее средство, активно в отношении широкого спектра вегетативных форм грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, дрожжей, дерматофитов и липофильных вирусов. На споры бактерий действует только при повышенной температуре. Бактерицидный эффект обусловлен связыванием катионов (результат диссоциации соли хлоргексидина в физиологической среде) с отрицательно заряженными стенками бактериальных клеток и экстрамикробных комплексов. В низких концентрациях, нарушая осмотическое равновесие бактериальных клеток и выход из них K^+ и фосфора, оказывает бактериостатическое действие; при высоких концентрациях цитоплазматическое содержимое бактериальной клетки осаждается, что ведет в конечном итоге к гибели бактерий.

Показания. Острый гингивит; острый некротический язвенный гингивит Винцента; хронический отечный гингивит, хронический гиперпластический гингивит, хронический атрофический (десквамативный) гингивит; хронический периодонтит; периодонтальный абсцесс; рецидивирующий афтозный (язвенный) стоматит; гангренозный пульпит, постэкстракционный альвеолит, юношеский пародонтит, зубная боль инфекционного происхождения.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к метронидазолу, хлоргексидину и производным нитроимидазола).

С осторожностью. Беременность, период лактации.

Режим дозирования. Только для стоматологического применения!

Местно, после тщательной чистки зубов прополоскать полость рта содовым раствором и протереть десны сухим ватным шариком. Выдавить небольшое количество геля на зубную щетку и нанести гель зубной щеткой на десны и межзубные промежутки. После нанесения геля в течение 30 мин нельзя полоскать рот и принимать пищу. Наносить на область десен 2 раза в день. Длительность лечения составляет в среднем 7-10 дней.

Для профилактики заболевания небольшое количество геля (размером с горошину) добавляется к зубной пасте. Профилактические курсы лечения проводятся в течение 2-4 нед 1-2 раза в год.

Побочные эффекты. «Металлический» привкус во рту, головная боль, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница).

Взаимодействие. Усиливает антикоагулянтное действие варфарина (увеличение времени образования протромбина).

Одновременное применение с дисульфирамом усиливает токсичность ЛС, что может привести к развитию неврологических симптомов.

Противомикробная активность метронидазола снижается при одновременном применении с фенобарбиталом и фенитоином из-за ускоренного метаболизма метронидазола.

Циметидин подавляет метаболизм метронидазола, что может привести к повышению концентрации метронидазола в сыворотке крови.

Особые указания. Избегать попадания в глаза.

Применение препарата у беременных и кормящих женщин нежелательно.

☞ МЕФЛОХИН

Фарм. группа: противомаларийное средство.

Синоним — Лариам.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 250 мг.

Химическое название. (R*,S*)-(±)-альфа-2-пиперидинил-2,8-бис-(трифторметил)-4-хинолинметанол (и в виде гидрохлорида).

Фармакологическое действие. Противомаларийное средство, действует на беспольные эритроцитарные формы возбудителей малярии человека: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, на циркулирующие шизонты *Plasmodium malariae* и *Plasmodium ovale*. Эффективен в отношении возбудителей малярии, устойчивых к другим противомаларийным ЛС (хлорохину, прогуанилу, пириметамину, комбинации пириметамина с сульфаниламидами).

Неэффективен в отношении гамонтов *Plasmodium falciparum* и «печеночных» гистошизонтов и *Plasmodium vivax*.

Достаточно быстро может возникать резистентность. Устойчивые штаммы могут обнаруживаться даже в тех регионах, где препарат ранее никогда не применялся.

Оказывает хинидиноподобное действие на сердце.

Лечебный эффект проявляется при еженедельном приеме в течение 4 нед после отъезда из эндемической зоны.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая (прием пищи существенно ускоряет скорость и увеличивает степень всасывания на 40 %). Биодоступность — 85 %. TC_{max} — 6-24 ч. Концентрация в плазме после разового назначения в дозе 250 мг — 290-340 нг/мл, стационарная — 560-1250 нг/мл. МПК — 600 мкг/л. Объем распределения — 20 л/кг. Проникает через ГЭБ, плаценту и в грудное молоко. Накапливается в эритроцитах в концентрации, в 2 раза превышающей плазменную. Связь с белками плазмы — 98 %.

Метаболизируется с образованием 2 метаболитов: основной метаболит — 2,8-бистрифторметил-4-хинолиновая карбоксикислота и спирт. Максимальные концентрации основного метаболита в плазме на 50 % превышают таковые мефлохина и достигаются через 2 нед. После этого снижение концентраций основного метаболита и мефлохина в плазме происходит с одинаковой скоростью. АUC основного метаболита в 3-5 раз превышает аналогичный показатель для исходного препарата.

$T_{1/2}$ — 2-4 нед. Общий клиренс — 30 мл/мин. Выводится в виде продуктов метаболизма преимущественно с желчью. Имеет тенденцию к кумуляции, может обнаруживаться в плазме в течение 1 мес после прекращения приема.

Показания. Малярия — лечение легких и среднетяжелых форм, профилактика и самостоятельная неотложная терапия (в тех случаях, когда получить медицинскую помощь не представляется возможным).

Противопоказания. Гиперчувствительность, острые психозы, эпилепсия (в т. ч. в анамнезе) и другие эпилептические припадки, беременность.

С осторожностью. Печеночная недостаточность, беременность (I триместр), психические заболевания, возраст до 2 лет или масса тела до 15 кг.

Режим дозирования. Внутрь, после приема пищи, запивая большим количеством жидкости (не менее 200 мл), в 2-3 приема (допустимо предварительное измельчение таблетки).

Лечение: больным с резко сниженным иммунитетом и массой тела более 45 кг — 20-25 мг/кг/сут (1.25-1.5 г/сут), больным с умеренно сниженным иммунитетом — 15 мг/кг/сут (0.75-1 г/сут). Если в течение 30 мин после приема у больного возникла рвота, следует повторно принять полную дозу, через 30-60 мин после приема — дополнительно половину дозы. После лечения малярии, вызванной *Plasmodium vivax*, для устранения «печеночных» форм плазмодиев показана профилактика рецидивов производными 8-аминохинолина. Если полный курс лечения через 48-72 ч не приводит к улучшению состояния больного, необходимо решить вопрос о назначении другого ЛС. При тяжелой острой малярии — только после начального курса в/в терапии хинином длительностью не менее 2-3 дней. Детям — 25 мг/кг, однократно.

Профилактика: взрослым и детям с массой тела более 45 кг — 5 мг/кг (250 мг) 1 раз в неделю; взрослым и детям с массой тела 30-45 кг — 187.5 мг ($3/4$ таблетки), 20-30 кг — 125 мг ($1/2$ таблетки), до 20 кг включительно — 62.5 мг ($1/4$ таблетки). Первый раз следует принять не менее чем за 1 нед до прибытия в эндемичный по малярии регион и продолжать в течение 4 нед после возвращения. Если это

невозможно, необходимо назначить «ударную» дозу: для взрослых с массой тела более 45 кг — 250 мг/сут в течение 3 дней подряд, а затем — 250 мг/нед. Еженедельные дозы следует принимать всегда в один и тот же день недели.

Самостоятельная неотложная терапия: начальная доза для больных с массой тела 45 кг и более — 15 мг/кг/сут (750 мг/сут), если медицинская помощь продолжает оставаться недоступной в течение 24 ч, а побочные эффекты отсутствуют, то через 6-8 ч — 500 мг (больным с массой тела более 60 кг), через 6-8 ч после повторного приема — еще 250 мг.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: при использовании профилактических доз — преходящие тошнота, рвота, диарея, боль в животе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, снижение аппетита, при использовании терапевтических доз — более выраженные диспептические явления.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, судороги, депрессия, психотические или параноидальные состояния, при использовании терапевтических доз — сонливость, бессонница, «кошмарные» сновидения, невралгия, парестезии, тревожность, снижение памяти, спутанность сознания, галлюцинации, энцефалопатия.

Со стороны органов чувств: нарушения зрения, шум в ушах, вестибулярные и лабиринтные нарушения (при использовании терапевтических доз).

Со стороны ССС: экстрасистолия, при использовании терапевтических доз — лабильность АД, сосудистый коллапс, тахикардия, сердцебиение, брадикардия, аритмии, АВ-блокада.

Со стороны кожных покровов: кожная сыпь, экзантема, алоpecia (при использовании терапевтических доз).

Аллергические реакции: крапивница, зуд, мультиформная экссувативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: судороги в мышцах, миастения, миалгия, артралгия.

Лабораторные показатели: гиперкреатининемия, лейкопения, лейкоцитоз, тромбоцитопения (побочные реакции при использовании терапевтических доз — более выраженные, при профилактических дозах — нестойкие).

Прочие: астения, слабость, лихорадка, озноб (при использовании терапевтических доз).

Передозировка. Симптомы: тошнота, рвота, системные головокружения, боль в животе, нарушения центральной и периферической нервных систем, ССС.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия. Необходимо продолжительный контроль гемодинамических показателей, ЭКГ и нервно-психического статуса.

Взаимодействие. Снижает эффективность противоэпилептических ЛС (в т. ч. вальпроевой кислоты, карбамазепина, фенобарбитала, фенитоина). Уменьшает иммуногенность пероральных живых брюшно-тифозных вакцин.

Усиливает торможение проводимости и возбудимости сердечной мышцы, вызываемые β -адреноблокаторами, хинином, хинидином, галофантрином, БМКК.

Хинин, хинидин, хлорохин увеличивают риск развития нарушений ритма сердца.

Особые указания. Женщинам репродуктивного возраста следует назначать лечение только при условии применения надежной контрацепции в течение всего времени приема мефлоксина и 2 мес после приема его последней дозы.

Не рекомендуется использовать при тяжелых формах малярии (эффект наступает медленно и невозможно парентеральное введение).

Нейропсихические расстройства (тревога, депрессия, нарушения сознания) требуют отмены.

После хинина или хинидина принимать мефлохин можно не ранее чем через 12 ч. При профилактическом назначении в течение длительного времени (прием препарата более 1 года нежелателен) необходим периодический анализ показателей функции печени и офтальмологическое обследование.

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

▣ МИДЕКАМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-макролид.

Синоним — Макропен.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 175 мг/5 мл, таблетки покрытые оболочкой 400 мг

Химическое название. Лейкомицин V 3, 4В-дипропаноат.

Фармакологическое действие. Макролид, обладает бактериостатическим действием в низких дозах, в больших — бактерицидным. Обратимо связывается с 50S субъединицей рибосомальной мембраны бактерий и подавляет синтез белка.

Имеет широкий спектр действия, включающий как грамположительные (*Staphylococcus spp.*, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу; *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*; *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Corynebacterium diptheriae*), так и грамотрицательные (*Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Brucella spp.*) и внутриклеточные микроорганизмы: *Legionella spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Treponema spp.*, *Rickettsia spp.*; устойчивые к эритромицину грамотрицательные палочки (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), а также *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* и др.

Является антибиотиком резерва для лечения бактериальных инфекций, при аллергии к β-лактамам антибиотикам.

Фармакокинетика. После приема внутрь быстро и достаточно полно всасывается. Концентрации, превышающие обнаруживаемые в сыворотке крови, создаются во внутренних органах (особенно в легких, окологлазной и подчелюстной железах) и коже через 1-2 ч. В терапевтической концентрации в крови и тканях сохраняется в течение 6 ч.

Метаболизируется в печени с образованием 2 фармакологически активных метаболитов. Выводится в основном с желчью, небольшая часть — почками (менее 5 %).

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: бронхит, пневмония (в т. ч. атипичная), тонзиллит, отит, синусит, стоматит, энтериты, вызываемые *Campylobacter*,

инфекции мочеполовых органов (в т. ч. неспецифический уретрит и др.), инфекции кожи и мягких тканей, трахома, бруцеллез, болезнь легионеров, гонорея, сифилис, скарлатина, рожа, дифтерия, коклюш.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность.

С осторожностью. Беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь, до еды. Взрослым — по 400 мг 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 1.6 г.

Детям при инфекциях средней тяжести и тяжелых инфекциях — в суточной дозе 30-50 мг/кг в 3 приема. При инфекциях легкого течения возможно двукратное назначение этой дозы.

Детям младшего возраста — желательно в форме суспензии. Разовая доза зависит от массы тела и составляет: при массе до 5 кг — 3.75 мл; 5-10 кг — 7.5 мл; 10-15 кг — 10 мл; 15-20 кг — 15 мл; 20-30 кг — 22.5 мл. Кратность приема — 2 раза в сутки. Для приготовления суспензии к порошку из флакона необходимо добавить 100 мл дистиллированной воды, перед каждым употреблением суспензию взбалтывают. Срок годности приготовленной суспензии — 14 дней (при хранении в холодильнике).

Длительность лечения — 7-10 дней, при хламидийных инфекциях — 14 дней.

Побочные эффекты. Редко: тошнота, снижение аппетита, ощущение тяжести в эпигастрии, рвота, диарея, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия (у предрасположенных пациентов), слабость, аллергические реакции (крапивница).

Взаимодействие. При одновременном применении снижает выведение циклосерина и непрямым антикоагулянтов (варфарина). Уменьшает метаболизм в печени алкалоидов спорыньи, карбамазепина (не оказывает влияния на фармакокинетику теофиллина).

Особые указания. При длительном применении рекомендуется контролировать лабораторные показатели, характеризующие функцию печени, особенно у пациентов с заболеванием печени в анамнезе.

▣ Микогептин

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки покрытые оболочкой 100 тыс. ЕД.

Химическое название. 7-дигидро-5-дегидрокандидин.

Фармакологическое действие. Полиеновый антибиотик, продуцируемый актиномицетом *Streptovorticillium mycoheptinicum*, оказывает противогрибковое действие. По структуре аналогичен амфотерицину В. Активен в отношении возбудителей глубоких системных микозов и дрожжеподобных грибов.

Фармакокинетика. Абсорбция из ЖКТ — низкая; выводится почками.

Показания. Висцеральные микозы: кокцидиоидоз, гистоплазмоз, криптококкоз, аспергиллез, кандидоз, бластомикоз, споротрихоз, фикомикоз, хромомикоз.

Противопоказания. Гиперчувствительность; беременность, период лактации; печеночная и/или почечная недостаточность; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Режим дозирования. Внутрь, 0.4-0.6 г (200-300 тыс. ЕД) 2 раза в сутки, в течение 10-14 дней. При необходимости и хорошей переносимости через 7 дней курс лечения повторяют.

Побочные эффекты. Нарушение функции почек (повышение концентрации мочевины, протеинурия); тошнота, диарея, боль в животе, снижение аппетита; головокружение, головная боль; кожные высыпания, зуд.

Особые указания. Лечение должно проводиться под контролем концентрации мочевины, креатинина крови и лабораторных исследований мочи. При повышении уровня остаточного азота более 28.6 ммоль/л или появлении в моче белка и патологических элементов, а также при появлении выраженных диспептических расстройств прием прекращают до исчезновения этих изменений. При развитии аллергических реакций следует назначить антигистаминные ЛС, при диспептических явлениях — внутрь раствор прокаина.

☞ МИКОНАЗОЛ

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Гино-Дактарин; Гино-Микозал; Дактарин; Микозон.

Формы выпуска. *Наружно:* крем для наружного применения 2 %, спрей для наружного применения 0.16 %;

Вагинально: капсулы вагинальные 200, 400 мг, суппозитории вагинальные 200, 400 мг.

Химическое название. 1-[2-(2, 4-дихлорфенил)-2-[(2, 4-дихлорфенил)метокси]этил] -1Н-имидазол (и в виде нитрата).

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство, ингибирующее синтез эргостерола, изменяет липидный состав мембраны, в результате чего возникает гибель гриба. Активен в отношении дерматофитов, дрожжевых и некоторых других грибов. Проявляет противомикробную активность в отношении грамположительных микроорганизмов. Не изменяет состав микрофлоры и рН влагалища. Быстро устраняет зуд, который обычно сопровождает грибковые инфекции.

Фармакокинетика. Системная абсорбция препарата при интравагинальном и наружном применении очень низка. Быстро разрушается в печени. При системном применении почками выводится 14-15 % дозы в виде неактивных производных.

Фармакокинетический профиль трехфазный, с $T_{1/2}$ 0.4; 2.1 и 24.1 ч для каждой из фаз. Гистогематические барьеры преодолевает плохо. В СМЖ практически не проникает.

Показания. Наружно — дерматомикозы, вызванные грибами, чувствительными к препарату (в т. ч. при вторичном инфицировании грамположительными микроорганизмами); онихомикоз.

Местно — вагинальные и вульвовагинальные кандидозы, суперинфекция, вызванная грамположительными микроорганизмами; грибковый баланит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (II-III триместр — для применения вагинальных форм), печеночная и/или почечная недостаточность, детский возраст до 12 лет (для вагинальных форм).

С осторожностью. Сахарный диабет, нарушения микроциркуляции.

Режим дозирования. Наружно (крем, спрей-порошок): крем наносят 2 раза в день на пораженную поверхность мягкими втирающими движениями. Лечение продолжают до полного исчезновения симптомов и в течение нескольких последующих дней для предупреждения рецидивов.

Местно (вагинальные суппозитории и капсулы): по 1 вагинально-му суппозиторию (100, 200 мг) вводят на ночь глубоко во влагалище. После исчезновения симптомов лечение продолжают еще в течение 14 дней. Капсулы вагинальные: по 200 мг на ночь в течение 7 дней, или 200 мг на ночь в первый день, в последующие 3 дня по 200 мг 2 раза в день (утром и вечером), или по 400 мг на ночь в течение 3 дней.

В процессе терапии проводят микологический контроль, результаты которого и определяют продолжительность лечения (обычно 2-6 нед). Лечение онихомикоза — непрерывное, в течение 3 мес.

Побочные эффекты. При приеме внутрь: тошнота, при длительном лечении — диарея, в редких случаях — аллергические реакции.

При наружном применении редко — кожные реакции.

При применении влагалищного крема — аллергические реакции. Использование крема в чрезмерных количествах — раздражение кожи, зуд, чувство жжения (обычно исчезает при прекращении терапии).

Взаимодействие. Усиливает действие не прямых антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, фенитоина.

Особые указания. Необходимо проводить одновременное лечение обоих половых партнеров.

В период беременности вагинальное использование препарата (вагинальные суппозитории, капсулы) возможно только в I триместре.

Крем при местном применении не всасывается и может использоваться во время беременности и в период грудного вскармливания.

Нельзя допускать попадания препарата в глаза.

При поражении ногтей следует обрезать их как можно короче. При поражении стоп тщательно обрабатывают межпальцевые промежутки.

▣ МИТОМИЦИН

Фарм. группа: противоопухолевое средство — антибиотик.

Синонимы: Веро-митомидин; Митомидин-С Кюва; Мутамидин.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 2, 10, 20 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций 2, 5, 10, 20, 40 мг.

Химическое название. [1aR-(1a альфа, 8бета, 8a альфа, 8b альфа)] - 6-амино-8-[[аминокарбонил]окси]метил] -1, 1a, 2, 8, 8a, 8b-гексагидро-8a-метоксис-5-метилазапирино[2', 3':3, 4]пирроло[1, 2-a]индол-4, 7-дион.

Описание. Кристаллы или кристаллический порошок сине-фиолетового цвета. Термостабилен, обладает высокой точкой плавления, легко растворяется в органических растворителях. Мол. масса 334.33.

Фармакологическое действие. Антибиотик с противоопухолевой активностью, выделенный из культуры гриба *Streptomyces caespitosus*. Подавляет синтез ДНК, при высоких концентрациях подавляет синтез белка и РНК. Наиболее активен в поздней G1- и S-фазах митоза. После ферментативной активации в тканях действует как би- или трифункциональный алкилирующий препарат. Обладает относительно слабой иммунодепрессивной активностью. Как и другие цитостатики, оказывает миелосупрессивное действие.

Фармакокинетика. В ЖКТ и при введении в мочевого пузырь практически не всасывается. При в/в введении в дозах 30, 20 и 10 мг

C_{\max} — 2.4; 1.7 и 0.52 мкг/мл соответственно. Не проникает через ГЭБ.

Метаболизируется преимущественно в печени, в некоторой степени в других тканях, включая почки. $T_{1/2}$ — 5-15 мин (начальная фаза), около 50 мин (конечная фаза).

Выводится почками (10 % в неизменном виде), небольшое количество — с желчью.

Показания. Рак пищевода, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак печени, рак желчных протоков, рак толстой кишки и прямой кишки, рак молочной железы, рак шейки матки, рак эндометрия, рак вульвы, немелкоклеточный рак легкого, мезотелиома, рак почечных лоханок и мочеточников, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, злокачественные опухоли головы и шеи, хронический миелоцитарный лейкоз.

Противопоказания. Гиперчувствительность, тяжелая ХПН (при концентрации креатинина в плазме выше 1.7 мг/100 мл), беременность, период лактации, детский возраст.

С осторожностью. Острые инфекционные заболевания грибковой, бактериальной или вирусной этиологии (в т. ч. Herpes simplex, Varicella zoster), ХПН, выраженное угнетение функции костного мозга (в т. ч. при лечении цитостатиками, лучевой терапии), коагулопатия.

Режим дозирования. Режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от показаний, состояния пациента и применяемой схемы противоопухолевой терапии.

Препарат вводится в/в струйно медленно или внутривенно (при опухолях мочевого пузыря). При необходимости препарат может быть введен в/а, внутривенно или внутривенно.

При монотерапии обычно используют следующие схемы в/в капельного введения:

20 мг/кв. м (увеличение дозы не приводит к повышению эффекта) с интервалом 4-6 нед;

или 2 мг/кв. м поверхности тела, 5 дней в неделю в течение 2 нед (с 1-го по 5-й и с 8-го по 12-й дни курса) каждые 4-6 нед;

или 4-6 мг 1-2 раза в неделю;
при необходимости высокодозной терапии — по 10-30 мг 1-3 раза (и более) в неделю.

В составе комплексной терапии: в/в капельно по 10 мг/кв. м поверхности тела 1 раз каждые 6-8 нед или 2-4 мг 1-2 раза в неделю.

Максимальная доза при в/в введении — 30 мг/сут.

Учитывая возможность кумулятивной миелосупрессии, вызываемой митомицином, при последующих в/в введениях препарата дозу корректируют в зависимости от выраженности угнетения функции костного мозга.

Рекомендуемую дозу вводят полностью при количестве лейкоцитов и тромбоцитов, соответственно, не менее 3 тыс./мкл и 75 тыс./мкл, 70 % — не менее 2 тыс./мкл и 25 тыс./мкл, 50 % от дозы — при уровне ниже 2 тыс./мкл и 25 тыс./мкл.

При использовании митомицина в комбинации с другими миелосупрессивными ЛС дозу препарата следует скорректировать соответствующим образом.

В/а, внутривенно или внутривенно вводят по 2-10 мг ежедневно.

Приготовление раствора: содержимое флакона растворяют непосредственно перед употреблением в воде для инъекций до концентрации 0.4 мг/мл (2 мг активного вещества на 5 мл).

В мочевого пузырь вводят 30-40 мг (до 60 мг), растворенных в 0.9 % растворе NaCl до концентрации не более 1 мг/мл, 1 раз в неделю, в течение 6-8 нед и далее ежемесячно в течение 6 мес либо по 4-10 мг ежедневно или каждые 2 дня.

Побочные эффекты. Со стороны органов кроветворения: угнетение костномозгового кроветворения (тромбоцитопения, лейкопения, анемия; возможно развитие сепсиса).

Со стороны дыхательной системы: респираторный дистресс-синдром (острое удушье, одышка, бронхоспазм, «сухой» непродуктивный кашель).

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек (протеинурия, гематурия), отеки, гиперкреатининемия, гемолитико-уремический синдром (сопровождающийся преимущественно тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией с фрагментацией эритроцитов и анурической формой острой почечной недостаточности). Более редкими проявлениями синдрома могут быть отек легких, невротии и повышение АД, обморочные состояния. Развитие гемолитическо-уремического синдрома наблюдалось у больных, получавших митомицин в/в в дозах, превышающих 60 мг.

Со стороны пищеварительной системы: стоматит, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, нарушения функции печени.

Со стороны кожных покровов: обратимая алопеция, высыпания на коже, изъязвления кожи.

Со стороны ССС: снижение сократимости миокарда, развитие или усугубление течения СН (у больных, ранее получавших доксорубицин).

Местные реакции: тромбофлебит, при попадании препарата под кожу — гиперемия, боль, воспаление подкожной жировой клетчатки, некроз.

Прочие: акроцианоз, головная боль, гипертермия, парестезии (ощущение онемения или покалывания в пальцах рук и ног); астения или миастения.

При внутривезикулярном применении — раздражение мочеполювых путей, дизурические расстройства, ночной энурез, повышенная частота мочеиспускания, цистит, гематурия и другие симптомы местного раздражения, атрофия мочевого пузыря. Сыпь и зуд на руках и в области гениталий.

Передозировка. Лечение: симптоматическое, специфический антидот при передозировке неизвестен.

Взаимодействие. Другие противоопухолевые ЛС или лучевая терапия усиливают миело- и нефротоксический эффекты.

При предварительном или одновременном введении других противоопухолевых ЛС, особенно содержащих алкалоиды барвинка, может вызвать респираторный дистресс-синдром (с признаками острого удушья и бронхоспазма). Развитие данного синдрома было также отмечено у пациентов, получавших лечение митомицином и оксигенотерапию (ингаляция смеси, содержащей более 50 % кислорода).

При одновременном применении с доксорубицином возможно усиление кардиотоксического действия (общая доза доксорубицина не должна превышать 450 мг/кв. м).

Особые указания. Митомицин вызывает кумулятивную миелосупрессию, о чем больные должны быть обязательно проинформированы. На протяжении курса лечения и в течение 8 нед после его окончания (угнетение функции костного мозга может возникнуть в любое время) необходим контроль за показателями периферической крови

(число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, Hb) и концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови. Наибольшее снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в среднем наблюдается через 4 нед, восстановление показателей крови — в среднем через 10 нед после введения препарата.

В случае возникновения легочной токсичности следует прекратить применение митомицина и назначить лечение ГКС.

При повышении концентрации креатинина в сыворотке крови свыше 150 мкмоль/л или прогрессировании заболевания терапию митомицином прекращают.

Женщинам и мужчинам во время лечения и в течение 3 мес после окончания терапии митомицином следует использовать надежные способы контрацепции.

В/в введение проводится только медленно, с большой осторожностью (тщательно избегая попадания раствора в экстравазальное пространство).

Митомицин, являясь иммунодепрессантом, может снижать иммунный ответ на вакцинацию, если она проводится одновременно с терапией митоксантроном. Интервал между прекращением применения иммунодепрессантов и восстановлением способности реагировать на вакцину (инактивированную или живую) зависит от дозы, основного заболевания и других факторов и варьирует от 3 мес до 1 года.

При применении различных растворителей стабильность раствора меняется: 5 % раствор декстрозы — стабильность 3 ч, 0,9 % раствор NaCl — 12 ч, натрия лактат для инъекций — 24 ч.

☞ МОКСИФЛОКСАЦИН

Фарм. группа: противомикробное средство — фторхинолон.

Синоним — Авелокс.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки покрытые оболочкой 400 мг;

Парентерально: раствор для инфузий 400 мг.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство из группы фторхинолонов, действует бактерицидно. Проявляет активность в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, анаэробных, кислотоустойчивых и атипичных бактерий: *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.* Эффективен в отношении бактериальных штаммов, резистентных к β-лактамам антибиотикам и макролидам.

Активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов: грамположительные — *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, нечувствительные к метициллину), *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам), *Streptococcus pyogenes* (группа А); грамотрицательные — *Haemophilus influenzae* (включая как продуцирующие, так и не продуцирующие β-лактамазу штаммы), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (включая как продуцирующие, так и не продуцирующие β-лактамазу штаммы), *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*; атипичные — *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

По данным исследований *in vitro*, хотя перечисленные ниже микроорганизмы чувствительны к моксифлоксацину, тем не менее безопасность и эффективность его при лечении инфекций не была установлена. Грамположительные микроорганизмы: *Streptococcus milleri*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*,

Staphylococcus cohnii, *Staphylococcus epidermidis* (включая штаммы, чувствительные к метициллину), *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus simulans*, *Corynebacterium diphtheriae*. Грамотрицательные микроорганизмы: *Bordetella pertussis*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter intermedius*, *Enterobacter sakazakii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*.

Анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides egerthii*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Porphyromonas anaerobius*, *Porphyromonas asaccharolyticus*, *Porphyromonas magnus*, *Prevotella spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium ramosum*. Атипичные микроорганизмы: *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*.

Блокирует топоизомеразы II и IV ферменты, контролирующие топологические свойства ДНК и участвующие в репликации, репарации и транскрипции ДНК. Действие моксифлоксацина зависит от его концентрации в крови и тканях. Минимальные бактерицидные концентрации почти не отличаются от МПК.

Отсутствует перекрестная резистентность с пенициллинами, цефалоспоридами, аминогликозидами, макролидами и тетрациклинами. Общая частота развития резистентности низкая. Исследования *in vitro* показали, что резистентность к моксифлоксацину развивается медленно в результате ряда последовательных мутаций. Между препаратами из группы фторхинолонов наблюдается перекрестная резистентность. Однако некоторые грамположительные и анаэробные микроорганизмы, устойчивые к другим фторхинолонам, чувствительны к моксифлоксацину.

Показания. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей: острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония; инфекции кожи и мягких тканей.

Противопоказания. Гиперчувствительность, детский и подростковый возраст (до 18 лет), беременность, период лактации.

С осторожностью. Эпилептический синдром (в т. ч. в анамнезе), эпилепсия, печеночная недостаточность, синдром удлинения интервала Q—T.

Режим дозирования. Внутрь, 400 мг 1 раз в день (таблетку проглатывают целиком, не разжевывая, вне зависимости от приема пищи). Курс лечения при обострении хронического бронхита — 5 дней, внебольничной пневмонии — 10 дней, остром синусите, инфекциях кожи и мягких тканей — 7 дней.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, тошнота, диарея, рвота, диспепсия, метеоризм, запоры, повышение активности «печеночных» трансаминаз, извращение вкуса.

Со стороны нервной системы: головокружение, бессонница, нервозность, чувство тревоги, астения, головная боль, тремор, парестезии, боль в ногах, судороги, спутанность сознания, депрессия.

Со стороны ССС: тахикардия, периферические отеки, повышение АД, сердцебиение, боль в груди.

Лабораторные показатели: лейкопения, снижение протромбина, эозинофилия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, анемия, повышение активности амилазы.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, крапивница.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: боль в спине, артралгия, миалгия.

Со стороны мочеполовой системы: вагинальный кандидоз, вагинит.

Взаимодействие. Антациды, минеральные вещества, поливитамины ухудшают абсорбцию (вследствие образования хелатных комплексов с поливалентными катионами) и снижают концентрацию моксифлоксацина в плазме (одновременный прием возможен с интервалом в 4 ч до или 2 ч после приема моксифлоксацина).

На фоне применения других фторхинолонов возможно развитие фототоксических реакций.

Ранитидин снижает всасывание моксифлоксацина.

Особые указания. Во время терапии фторхинолонами могут развиваться воспаление и разрыв сухожилия, в особенности у пожилых больных и у пациентов, параллельно получающих ГКС. При первых признаках боли или воспаления сухожилий больные должны прекратить лечение и освободить от нагрузки пораженную конечность.

☞ Мономицин

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Состав: мономицин 250 мг.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 250 мг.

Фармакологическое действие. Бактерицидный аминогликозидный антибиотик широкого спектра действия. Механизм действия связан с угнетением синтеза белка бактериальной клетки. Активен в отношении грамположительных и многих грамотрицательных бактерий (*Staphylococcus spp.*, *Shigella spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* и др.), слабо действует на *Streptococcus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa*; чувствительность *Proteus spp.* широко варьирует в зависимости от штамма. На анаэробную флору, патогенные грибы и вирусы не действует. Подавляет развитие простейших: *Leishmania spp.*, *Toxoplasma gondii*, *Entamoeba histolytica*.

Фармакокинетика. Абсорбция из ЖКТ — низкая. Выводится с каловыми массами.

Показания. Колиэнтерит, токсическая диспепсия, дизентерия бактериального генеза, амёбная дизентерия, сальмонеллез, инфекции мочевыводящих путей (легкой и средней тяжести, без нарушения выделительной функции почек). Кожный лейшманиоз.

Противопоказания. Гиперчувствительность, нефрит, гломеруло-нефрит, ХПН, неврит слухового нерва. Грибковая инфекция.

Режим дозирования. Внутрь. Взрослым — по 250 тыс. ЕД (0.25 г) 3-6 раз в сутки, детям с массой тела до 15 кг — по 10-15 ЕД/кг/сут (в 2-3 приема). Курс лечения — не более 5-7 дней, при лечении кожного лейшманиоза — 10-12 дней.

Побочные эффекты. Неврит слухового нерва, вестибулярные расстройства, нефротоксичность. Изжога, тошнота, рвота, миалгия, аллергические реакции.

☞ МУПИРОЦИН

Фарм. группа: антибиотик.

Синоним — Бактробан.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения 2 %;

Местно: мазь назальная 2 %.

Химическое название. [2S-[2альфа (E), 3бета, 4бета, Сальфа[2R*, 3R*(1R*, 2R*)]]] -9-[[3-метил-1-оксо-4-[тетрагидро- 3, 4-дигидрокси-5-[[[3-(2-гидрокси- 1-метилпропил) оксиранил] метил] -2Н-пиран-2-ил] -2-бутенил] -окси] нонановая кислота.

Фармакологическое действие. Бактериостатический антибиотик широкого спектра для местного применения. Подавляет синтез бактериальных белков путем обратимого и специфического связывания с изолецитил-транспортной РНК-синтетазой.

Воздействует на возбудителей кожных инфекций: *Staphylococcus aureus* (в т. ч. на штаммы, устойчивые к метициллину), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* и *Streptococcus pyogenes* (в т. ч. коагулазанегативные).

Не обладает перекрестной устойчивостью с хлорамфениколом, эритромицином, фузидиевой кислотой, гентамицином, линкомицином, метициллином, неомицином, стрептомицином, тетрациклином.

Фармакокинетика. Системная абсорбция крайне низка. Всосавшаяся часть быстро метаболизируется в неактивную мониевую кислоту. Выводится почками.

Показания. В дерматологии: импетиго, фолликулит, фурункулез, экзема, инфицированные дерматиты, эктима, травматические повреждения кожных покровов, включая раны, ссадины, ожоги, профилактика раневой инфекции.

В оториноларингологии: стафилококковые инфекции полости носа.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, период лактации.

С осторожностью. Почечная недостаточность.

Режим дозирования. В дерматологии: мазь для наружного применения, наносят на пораженный участок кожи 3 раза в сутки, при необходимости накладывают асептическую повязку, курс лечения — до 10 дней.

В оториноларингологии: мазь назальная, в носовые ходы, 2-3 раза в сутки, курс лечения — 5-7 дней.

Побочные эффекты. Жжение, зуд в месте нанесения.

Особые указания. Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы показаниям к применению.

Избегать попадания в глаза.

Полиэтиленгликоль, входящий в состав мази для наружного применения, абсорбируется из открытых ран и поврежденной кожи и выводится почками (применять с осторожностью при наличии тяжелой ХПН).

☞ НАЛИДИКСОВАЯ КИСЛОТА

Фарм. группа: противомикробное средство — хинолон.

Синонимы: Невиграмон; Неграм.

Формы выпуска. *Внутрь:* капсулы 0.5 г, таблетки 0.5 г.

Химическое название. 1-Этил-1, 4-дигидро-7-метил-4-оксо-1, 8-нафтиридин-3-карбоновая кислота.

Фармакологическое действие. Антибактериальное средство. Подавляет синтез ДНК путем подавления ее полимеризации. Эффективна в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, палочки Фридлендера. Действует бактерицидно или бактериостатически (в зависимости от чувствительности микроорганизма и концентрации). Чувствительны

штаммы микроорганизмов, устойчивые к антибиотикам и сульфаниламидам. Неактивна в отношении грамположительных микроорганизмов и анаэробов. В ходе лечения возможно развитие резистентности микроорганизмов.

Фармакокинетика. Абсорбция в ЖКТ хорошая, биодоступность — 96 %, связь с белками плазмы — 93 %. $T_{C_{max}}$ в плазме — 1-2 ч, в моче — 3-6 ч (250-300 мкг/мл). Концентрация в ткани почек выше, чем в крови. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, в грудное молоко. $T_{1/2}$ — 1.1-2.5 ч (при нарушении функции почек — до 21 ч). Метаболизм в печени частичный, с образованием активного метаболита — гидроксиналидиксовой кислоты.

Выводится почками (2-3 % — в виде налидиксовой кислоты, 13 % — в виде активного метаболита, 80 % — в виде неактивного метаболита).

Показания. Пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит; инфекции ЖКТ, холецистит и др., вызванные чувствительными микроорганизмами. Профилактика инфекций при операциях на почках, мочеточниках, мочевом пузыре.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, эпилепсия, атеросклероз сосудов головного мозга (тяжелая форма), беременность, детский возраст (до 2 лет), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Режим дозирования. Внутрь, по 1 г 4 раза в сутки, в течение 7 дней. При проведении более длительного лечения доза может быть снижена до 0.5 г 4 раза в сутки. Детям — в начальной суточной дозе 60 мг/кг в 3-4 приема, поддерживающая — 30 мг/кг/сут в 3-4 приема.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, гастралгия, кровотечения из ЖКТ, холестаз; сонливость, головная боль, нарушение зрения и цветовосприятия, диплопия, внутричерепная гипертензия, дисфория, миалгия; аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек).

При длительном применении возможны: тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, фотосенсибилизация, судороги.

Взаимодействие. Не следует назначать одновременно с непрямыми антикоагулянтами.

Может оказать угнетающее воздействие на ЦНС, особенно в случае одновременного применения с этанолом или другими ЛС, угнетающими ЦНС.

Несовместим с нитрофуранами.

Особые указания. На фоне терапии возможна ложноположительная реакция мочи на сахар.

☞ НАТАМИЦИН

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Пимафуцин.

Формы выпуска. *Наружно:* крем для наружного применения 2 %;

Вагинально: суппозитории вагинальные 100 мг;

Внутрь: таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 100 мг.

Химическое название. Стереоизомер 22-[(3-Амино-3, 6-дидезокси-бета-D-маннопиранозил)окси] -1, 3, 26-тригидрокси-12-метил-10-оксо-6, 11, 28-триоксатрицикло[22,3,1,0/5, 7/]октакоза-8, 14, 16, 18, 20-пентаен -25-карбоновой кислоты)).

Фармакологическое действие. Противогрибковый полиеновый антибиотик из группы макролидов, имеющий широкий спектр действия. Связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их целостность, что приводит к гибели микроорганизмов. Активен в отношении большинства патогенных дрожжеподобных грибов (особенно *Candida albicans*), дерматофитов (*Trichophyton*, *Microsporium*, *Epidermophyton*), дрожжей (*Torulopsis*, *Rhodotorula*), а также других патогенных грибов (*Aspergillus*, *Penicillium*).

Фармакокинетика. Абсорбция — низкая. Таблетки для приема внутрь, покрытые оболочкой, защищающей препарат от действия желудочного сока и растворяющейся только в кишечнике. Не оказывает системного действия, так как практически не всасывается из ЖКТ, с поверхности кожи и слизистых оболочек.

При использовании вагинальных свечей под действием температуры тела образуется пенистая масса, что способствует равномерному распределению натамицина по слизистой оболочке.

Показания. Грибковые заболевания кожи, ногтей, слизистых оболочек, кишечника, наружного слухового прохода, ротовой полости; вагиниты, вульвиты, вульвовагиниты, баланопоститы, вызванные грибами *Candida*.

Противопоказания. Гиперчувствительность, туберкулез кожи.

Режим дозирования. Внутрь. При кандидозе кишечника взрослым — по 100 мг 4 раза в сутки, в течение 7 дней. Детям — по 100 мг 2 раза в сутки.

Местно. При грибковых заболеваниях ротовой полости — суспензию наносят на пораженную область 4-6 раз в сутки, начиная с 0,5 мл, затем у взрослых переходят на 1 мл в сутки, суточная доза для детей — 4 мл.

При вагинитах — интравагинально, по 1 вагинальной свече (вводят во влагалище, в положении лежа, как можно глубже) 1 раз на ночь в течение 3-6 дней; при дерматомикозах (в т. ч. кандидозах кожи, опрелостях у детей), баланопостите — крем наносят на пораженные участки кожи 1 или несколько раз в день.

При упорном течении вагинитов, вызванных *Candida albicans*, дополнительно принимают по 1 таблетке 4 раза в день в течение 10-20 дней (для санации кандидоза кишечника); крем применяют для лечения кандидозного поражения половых органов партнера.

При отомикозе — используют крем или 2-3 кап суспензии. Предварительно очищают ухо, а после применения препарата помещают в слуховой проход тампон из хлопка или шерсти.

При кандидозе ногтей крем применяют местно, а также по 100 мг внутрь 4 раза в сутки, в течение 2-3 мес.

Побочные эффекты. Таблетки — тошнота, рвота, диарея.

Капли, свечи, крем — раздражение и жжение в месте применения.

Особые указания. Перед применением суспензии флакон необходимо встряхивать; при лечении микотических стоматитов рекомендуется пользоваться пипеткой.

Вагинальные таблетки вводят с помощью аппликатора. Перед введением таблетку необходимо смочить водой (в период менструаций лечение прекращают). В период лечения свечами нет необходимости в исключении половых контактов. Этанол, входящий в состав вагинальных свечей, может вызвать реакции гиперчувствительности.

▣ НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТ

Фарм. группа: противомикробное средство.

Синоним — Натрия гипохлорит.

Формы выпуска. *Парентерально:* раствор для инъекций 0.06 %.

Фармакологическое действие. Дезинтоксикационное средство.

Оказывает противомикробное, антикоагулянтное, антиагрегантное и антиоксидантное действие. Донатор активного кислорода, ускоряет окисление биологических соединений, в т. ч. экзо- и эндогенных токсичных веществ (продукты тканевого распада, микроорганизмы и их токсины, ЛС и др.). Инактивирует в крови билирубин, креатинин, спирты, продукты деградации фибриногена, производные барбитуровой кислоты и т. д.; активирует перекисное окисление липидов. Препарат оказывает прямое антикоагулянтное действие, способствует дезагрегации тромбоцитов. При повышении концентрации раствора выше указанного возможно деструктивное воздействие на клетки крови. При местном применении в больших концентрациях оказывает антисептическое и дезинфицирующее действия.

Показания. Экзо- и эндотоксикозы, связанные с печеночно-почечной недостаточностью, отравлениями, ожогами, сепсисом и другими критическими состояниями.

Местно — обработка кожи, слизистых оболочек, ран.

Противопоказания. Гиперчувствительность, гипокоагуляция, гипогликемия, паренхиматозные и другие кровотечения, беременность.

Режим дозирования. В/в капельно, в виде 0.06 % раствора, со скоростью 60-70 кап/мин, в количестве до 10 % от ОЦК. Введение осуществляют через катетер в одну из центральных вен (яремная, подключичная, бедренная). Допустима инфузия 0.03 % (300 мг/л) раствора в крупные периферические вены, для чего стандартный 0.06 % раствор смешивают с 0.9 % раствором NaCl в соотношении 1:1. Рекомендуемый объем вводимого раствора при этом не должен превышать $\frac{1}{6}$ ОЦК. Скорость введения — 20-40 кап/мин.

Местно — промывание, ванночки, орошения, наложение влажных компрессов и повязок.

Побочные эффекты. Гипокоагуляция. Жжение, ощущение запаха хлора, флебит.

▣ НАФТИФИН

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Экзодерил.

Формы выпуска. *Наружно:* крем для наружного применения 1 %, раствор для наружного применения 1 %.

Химическое название. (E)-N-метил-N-(3-фенил-2-пропенил)-1-нафталинметанамин (в виде гидрохлорида).

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство для наружного применения, относящееся к классу аллиламинов. Механизм действия связан с ингибированием сквален-2,3-эпоксидазы. В зависимости от конкретного возбудителя оказывает фунгицидное (снижение образования эргостерола, входящего в состав клеточной стенки гриба) или фунгистатическое (накопление сквалена в клетке) действие в отношении трихофитов, микроспоровых видов, эпидермофитов, дрожжей (*Candida*), плесневых грибов (*Aspergillus*). Эффективен при отрубевидном лишае и споротрихозе.

Обладает противомикробной активностью в отношении различных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, со-

путствующих грибковым заболеваниям, некоторой противовоспалительной активностью, уменьшает зуд. Особенно эффективен при лечении микозов волосистых участков кожи и кожи с гиперкератозом. Характеризуется продолжительным действием (до 24 ч).

Фармакокинетика. При наружном применении хорошо проникает в различные слои кожи в достаточных для противогрибкового действия концентрациях. После аппликации на кожу 1 % геля или крема системной абсорбции подвергается 4.2 % или 6 % действующего вещества соответственно. Всосавшееся количество частично метаболизируется и выводится почками и с желчью. $T_{1/2}$ — 2-3 дня.

Показания. Дерматофитии, кандидоз кожи, отрубевидный (разноцветный) лишай.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к пропиленгликолю — для раствора, бензиловому спирту — для крема), открытая раневая поверхность (для раствора).

С осторожностью. Беременность, период лактации, детский возраст (безопасность применения и эффективность не определены).

Режим дозирования. Наружно, в виде 1 % крема или 1 % раствора: наносят 1 раз в день на пораженные участки кожи, которые перед этим должны быть очищены и тщательно высушены. Длительность лечения: при дерматомикозах — 2-4 нед (при необходимости — до 8 нед), при кандидозах — 4 нед, при инфекциях ногтей следует применять 2 раза в день, с длительностью терапии до 6 мес.

При онихомикозах — крем или раствор наносят 2 раза в день на пораженную поверхность, накрывая плотной повязкой, курс — 6 мес, при осложненных формах — 8 мес.

Для предотвращения возвратного инфицирования лечение следует продолжать в течение не менее 2 нед после выздоровления.

Побочные эффекты. Местнораздражающее действие: сухость, гиперемия кожи, жжение, раздражение.

Особые указания. Не следует допускать попадания препарата в глаза и на открытые раны.

Не использовать герметичные повязки или обертывание пораженных поверхностей без консультации врача.

▣ НЕОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синонимы: Неомицин; Неомицин-Ферейн.

Формы выпуска *Наружно:* мазь для наружного применения 0.5, 2 %.

Химическое название. Смесь неомицинов А, В и С (о-2,6-диамино-но-2,6-дидезокси-альфа-D-глюкопиранозил-(1-4)-о-[о-2,6-диамино-2,6-дидезокси-бета-L-идопиранозил-(1-3)-бета-D-рибофуранозил (1-5)]-2-дезоксидеокси-D-стрептамин)

Фармакологическое действие. Аминогликозидный антибиотик. Проникает в микробную клетку, связывается со специфическими белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом. Нарушает образование комплекса транспортной и матричной РНК (30S субъединицей рибосомы) и останавливает синтез протеинов.

Активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*; умеренно активен против аэробных бактерий — *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*; энтеробактерий — *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiell-*

la pneumoniae, Vibrio cholerae, Micobacterium tuberculosis, Haemophilus influenzae. Не действует на *Pseudomonas aeruginosa*, анаэробные бактерии. Устойчивость микроорганизмов к неомицину развивается медленно и в небольшой степени.

Фармакокинетика. Через неповрежденные кожные покровы неомицин практически не всасывается, однако при нанесении на обширную поверхность, поврежденную кожу или покрытую грануляционной тканью всасывается быстро. Связь с белками плазмы — 10 %. Плохо проникает в ЦНС, кости, мышцы, жировую ткань. Не проникает в молоко и желчь. Проходит через плацентарный барьер и оказывает нефротоксическое действие на плод.

Метаболизму не подвергается. $T_{1/2}$ — 2-4 ч. Выводится почками. При нарушении выделительной функции почек возможна кумуляция.

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания кожи, вызванные чувствительной микрофлорой (в т. ч. пиодермия, инфицированная экзема, инфицированная язва, инфицированные раны).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим аминогликозидам в анамнезе).

С осторожностью. В случае необходимости применения на обширных поверхностях кожи — миастения, синдром паркинсонизма, ботулизм, дегидратация, почечная недостаточность, неврит VIII пары ЧМ нервов, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Наружно, наносят на пораженные участки кожи 1-3 раза (до 5 раз) в сутки. Максимальная разовая доза для 0.5 % мази — 25-50 г, 2 % мази — 5-10 г; суточная — 50-100 г и 10-20 г соответственно.

После нанесения препарата на пораженный участок кожи при желании можно наложить марлевую повязку.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: контактный дерматит (зуд, сыпь, гиперемия, отечность, раздражение кожи).

При всасывании с обширных поверхностей возможно развитие системных эффектов.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, гиперсаливация, стоматит.

Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, ретикулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: нейротоксическое действие (подергивание мышц, парестезии, ощущение онемения, эпилептические припадки), редко — нервно-мышечная блокада (затруднение дыхания, сонливость, слабость), головная боль, сонливость.

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность — увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, жажда, олигурия или полиурия, появление осадка мочи, повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме, протеинурия.

Со стороны органов чувств: ототоксичность — шум или ощущение закладывания в ушах, снижение слуха, вестибулярные и лабиринтные нарушения (атаксия, головокружение, тошнота, рвота), необратимая глухота.

Со стороны ССС: снижение или повышение АД.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, лихорадка, ангионевротический отек, эозинофилия.

Лабораторные показатели: гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипонатриемия.

Прочие: гипертермия, развитие суперинфекции, похудание.

Передозировка. Симптомы: снижение нервно-мышечной проводимости (остановка дыхания).

Лечение: взрослым в/в вводят антихолинэстеразные ЛС (прозерин), а также препараты Ca^{2+} (CaCl_2 10 % 5-10 мл, кальция глюконат 10 % 5-10 мл). Перед введением прозерина предварительно в/в вводят атропин в дозе 0.5-0.7 мг, ожидают учащения пульса и через 1.5-2 мин вводят в/в 1.5 мг (3 мл 0.05 % раствора) прозерина. Если эффект этой дозы оказался недостаточным, вводят повторно такую же дозу прозерина (при появлении брадикардии делают дополнительную инъекцию атропина). Детям вводят препараты Ca^{2+} . В тяжелых случаях угнетения дыхания необходима ИВЛ. Может выводиться с помощью гемодиализа (более эффективен) и перитонеального диализа.

Взаимодействие. Снижает эффект хенодеоксихолевой кислоты (увеличение выделение холестерина желчью).

Уменьшает всасывание сердечных гликозидов, фторурацила, метотрексата, феноксиметилпенициллина, витаминов А, В₁₂, что приводит к ослаблению их терапевтического действия (может потребоваться коррекция режима их дозирования).

Усиливает эффект варфарина (снижает продукцию витамина К кишечной флорой).

Снижает эффективность пероральных контрацептивов.

Фармацевтически несовместим с другими ЛС.

Несовместим со стрептомицином, канамицином, мономицином, гентамицином, виомицином и другими ото- и нефротоксичными антибиотиками (повышается риск развития токсических осложнений).

Средства, блокирующие нервно-мышечную передачу, ото- и нефротоксичные ЛС увеличивают риск возникновения токсических эффектов.

Применение с капреомицином или другими аминогликозидами, полимиксинами, ингаляционными общими анестетиками (в т. ч. галогенизированными углеводородами), с цитратными консервантами в качестве антикоагулянтов при переливании больших количеств консервированной крови увеличивает риск развития ото-, нефротоксического действия и блокады нервно-мышечной передачи.

Особые указания. Несмотря на высокую активность, неомицин имеет в настоящее время ограниченное применение, что связано с его высокой нефро- и ототоксичностью.

Следует избегать длительного применения из-за риска развития сенсбилизации кожи и повышенной перекрестной чувствительности с другими аминогликозидами.

NEОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синоним — Неомицин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 100, 250 мг.

Химическое название. Смесь неомицинов А, В и С (О-2, 6-диамино-2, 6-дидезокси-альфа-D-глюкопиранозил-(1-4)-О-[О-2, 6-диамино-2, 6-дидезокси-бета-L-идопиранозил-(1-3)-бета-D-рибофуранозил (1-5)] -2-дезокси-D-стрептамин).

Фармакологическое действие. Аминогликозидный антибиотик. Проникает в микробную клетку, связывается со специфическими белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом. Нарушает образование комплекса транспортной и матричной РНК (30S субъединицей рибосомы) и останавливает синтез протеинов.

Активен в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*; умеренно активен против аэробных бактерий — *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*; энтеробактерий — *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Vibrio cholerae*, *Micobacterium tuberculosis*, *Haemophilus influenzae*. Не действует на *Pseudomonas aeruginosa*, анаэробные бактерии. Устойчивость микроорганизмов к неомицину развивается медленно и в небольшой степени.

Фармакокинетика. При приеме внутрь абсорбция низкая (при нарушении целостности слизистой оболочки кишечника, циррозе печени, уремии всасывание из кишечника может усиливаться). $T_{C_{max}}$ — 0.5-1.5 ч. Связь с белками плазмы — 10 %. Плохо проникает в ЦНС, кости, мышцы, жировую ткань. Не проникает в молоко и желчь. Проходит через плацентарный барьер.

Метаболизму не подвергается. $T_{1/2}$ — 2-4 ч. Выводится почками и с калом. При нарушении выделительной функции почек возможна кумуляция.

Показания. Кишечные инфекции (дизентерия, дизентерийное бактерионосительство, бактериальный колит, энтероколит); подготовка к операциям на органах ЖКТ; печеночная энцефалопатия (в качестве вспомогательного ЛС).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим аминогликозидам в анамнезе), непроходимость кишечника.

С осторожностью. При наличии возможности всасывания через поврежденную слизистую оболочку ЖКТ — миастения, паркинсонизм, ботулизм (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервной мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), почечная недостаточность, язвенные поражения кишечника, пожилой возраст, недоношенные дети, период новорожденности (до 1 мес), неврит VIII пары черепно-мозговых нервов, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь, взрослым разовая доза — 0.1-0.2 г, суточная — 0.4 г; детям грудного и дошкольного возраста — 4 мг/кг 2 раза в сутки. Курс лечения — 5-7 дней.

При предоперационной подготовке назначают в течение 1-2 дней.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, дисбактериоз, метеоризм, диарея, при длительном применении — синдром мальабсорбции (светлый пенистый, жирный стул).

При всасывании через поврежденную слизистую оболочку ЖКТ возможно проявление системных побочных эффектов.

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (уменьшение частоты мочеиспускания, олигурия, жажда, протеинурия).

Со стороны нервной системы: нервно-мышечная блокада (затруднение дыхания, сонливость, слабость).

Со стороны органов чувств: потеря слуха, звон или ощущение закладывания в ушах, токсическое действие на вестибулярный аппарат (атаксия, головокружение).

Аллергические реакции: кожная сыпь и др.

Взаимодействие. Снижает эффект хенодесоксихоловой кислоты (увеличение выделения холестерина желчью).

Уменьшает всасывание сердечных гликозидов, фторурацила, метотрексата, феноксиметилпенициллина, витаминов А, В₁₂, что приво-

дит к ослаблению их терапевтического действия (может потребоваться коррекция режима их дозирования).

Усиливает эффект варфарина (снижает продукцию витамина К кишечной флорой).

Снижает эффективность пероральных контрацептивов.

Фармацевтически несовместим с другими ЛС.

Несовместим со стрептомицином, канамицином, мономицином, гентамицином, виомицином и другими ото- и нефротоксичными антибиотиками (повышается риск развития токсических осложнений).

Средства, блокирующие нервно-мышечную передачу, а также ото- и нефротоксичные ЛС увеличивают риск возникновения токсических эффектов.

Применение с капреомицином или другими аминогликозидами, полимиксинами, ЛС для ингаляционной анестезии (в т. ч. галогенизированными углеводородами), с цитратными консервантами в качестве антикоагулянтов при переливании больших количеств консервированной крови увеличивает риск развития ото- и нефротоксического действия и блокады нервно-мышечной передачи.

Особые указания. Несмотря на высокую активность, неомидин имеет в настоящее время ограниченное применение, что связано с его высокой нефро- и ототоксичностью (парентерально не применяется).

Следует избегать длительного применения из-за риска развития сенсibilизации кожи и перекрестной сенсibilизации с другими аминогликозидами.

Неомидин ранее применяли для лечения гиперлипидемии, однако в настоящее время использование его с этой целью не рекомендуется (ввиду появления более эффективных безопасных ЛС).

📖 **НЕОМИЦИН + ДЕКСАМЕТАЗОН&**

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид + глюкокортикостероид.

Синоним — Дексона.

Формы выпуска. Местно: капли глазные и ушные.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав; оказывает антибактериальное, противовоспалительное, противоаллергическое, десенсибилизирующее действие. Дексаметазон — синтетический ГКС, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. Неомидин — антибиотик широкого спектра действия.

Показания. Поверхностный и глубокий бактериальный кератит; негнойный бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, осложненный вторичной инфекцией; посттравматический и послеоперационный ирит, иридоциклит, эписклерит, дакриоцистит; мейболит (ячмень); повреждения, вызванные ожогом (в т. ч. химическим); блефарит; средний отит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, туберкулезные заболевания глаз, острый опоясывающий лишай, вирусные и грибковые инфекции глаз и ушей, ветряная оспа; гнойная инфекция слизистой оболочки глаза и век, гнойная язва роговицы (вызванные устойчивыми к действию неомидина микроорганизмами); глаукома, катаракта; состояние после удаления инородного тела роговицы; перфорация барабанной перепонки.

Режим дозирования. По 1-2 кап (0.1 % раствор дексаметазона и 0.5 % раствор неомидина) в глазной мешок или слуховой проход с интервалом 1-2 ч — в течение дня и с интервалом 2 ч — в течение ночи; при смягчении острых симптомов — 4-6 раз в сутки. Длительность лечения — от 1 дня до нескольких недель.

Побочные эффекты. При длительном применении — повышение внутриглазного давления, катаракта, истончение роговицы.

Взаимодействие. Несовместим с мономицином, стрептомицином (усиление ототоксического действия).

Особые указания. Для предотвращения распространения инфекции необходимо избегать применения одного и того же флакона для лечения глазных инфекций и отита. При длительном лечении беременных женщин возникает риск ототоксического действия на плод.

☐ НЕОМИЦИН + ПОЛИМИКСИН В + ДЕКСАМЕТАЗОН&

Фарм. группа: антибиотики — аминогликозид и циклический полипептид + глюкокортикостероид.

Синоним — Полидекс.

Формы выпуска. *Местно:* капли ушные.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами; оказывает антибактериальное, противовоспалительное и противоаллергическое действие. Повреждает цитоплазматическую мембрану микробных клеток, нарушает поток метаболитов внутрь клетки с последующей ее гибелью. Дексаметазон — ГКС, оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, десенсибилизирующее действие, угнетает высвобождение медиаторов воспаления, стабилизирует мембраны клеток и клеточных органелл, уменьшает проницаемость капилляров. Неомидин — аминогликозид, активен в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Полимиксин В — активен в отношении грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*. К действию данных антибиотиков устойчивы *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, и анаэробные бактерии.

Показания. Наружный отит без повреждения барабанной перепонки (в т. ч. инфицированная экзема наружного слухового прохода).

Противопоказания. Гиперчувствительность, вирусные и грибковые инфекции ушей, инфекционные или травматические повреждения (перфорация) барабанной перепонки.

Режим дозирования. Наружно, взрослым — по 1-5 кап в каждое ухо 2 раза в сутки в течение 6-10 дней, детям — по 1-2 кап в каждое ухо 2 раза в сутки в течение 6-10 дней. Перед использованием рекомендуется согреть флакон, подержав его в руке, во избежание неприятных ощущений, связанных с попаданием холодной жидкости в наружный слуховой проход. После закапывания в одно ухо следует наклонить голову в противоположную сторону на несколько минут, а затем закапать в другой наружный слуховой проход.

Побочные эффекты. При нарушении целостности барабанной перепонки — риск токсического воздействия аминогликозидов (нарушение слуховой и вестибулярной функций). Аллергические реакции.

Взаимодействие. Несовместим с мономицином, стрептомицином, гентамицином, амикацином, нетилмицином (усиление ототоксического действия).

Особые указания. При длительном лечении беременных женщин возникает риск ототоксического действия на плод. Нельзя вводить под давлением.

Не допускается одновременное применение других аминогликозидов.

При местном применении неомидина или полимиксина В развитие аллергической реакции может исключить возможность системного применения других антибиотиков, близких по структуре к неомидину и полимиксину В.

При аллергии на неомидин возможна перекрестная аллергия с антибиотиками-аминогликозидами.

☞ НЕОМИЦИН + ПОЛИМИКСИН В + ДЕКСАМЕТАЗОН&

Фарм. группа: антибиотики — аминогликозид и циклический полипептид + глюкокортикостероид.

Синоним — Макситрол.

Формы выпуска. *Местно:* капли глазные, мазь глазная.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами; оказывает антибактериальное, противовоспалительное и противоаллергическое действие. Повреждает цитоплазматическую мембрану микробных клеток, нарушает поток метаболитов внутрь клетки с последующей ее гибелью. Дексаметазон — ГКС, оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, десенсибилизирующее действие, угнетает высвобождение медиаторов воспаления, стабилизирует мембраны клеток и клеточных органелл, уменьшает проницаемость капилляров. Неомидин — аминогликозид, активен в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Полимиксин В — активен в отношении грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*. К действию данных антибиотиков устойчивы *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, и анаэробные бактерии.

Показания. Поверхностный и глубокий бактериальный кератит; негнойный бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, осложненный вторичной инфекцией; посттравматический и послеоперационный ирит, иридоциклит, эписклерит, дакриоцистит; мейболит (ячмень); повреждения глаз, вызванные ожогом (в т. ч. химическим); блефарит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, туберкулезные заболевания глаз, острый опоясывающий лишай, вирусные и грибковые инфекции глаз, ветряная оспа; гнойная инфекция слизистой оболочки глаза и век, вызванная устойчивыми к действию неомидина микроорганизмами, гнойная язва роговицы; глаукома, катаракта; состояние после удаления инородного тела роговицы; инфекционные или травматические повреждения (перфорация) барабанной перепонки.

Режим дозирования. По 1-2 капли в конъюнктивальный мешок глаза с интервалом 1-2 ч — в течение дня и с интервалом 2 ч — в течение ночи; при смягчении острых симптомов — 4-6 раз в сутки. Длительность лечения — от 1 дня до нескольких недель.

Побочные эффекты. При истончении роговицы — перфорация; при длительном применении — повышение внутриглазного давления, катаракта. Аллергические реакции.

Взаимодействие. Несовместим с мономицином, стрептомицином (усиление ототоксического действия).

Особые указания. Нельзя вводить под давлением. Не допускается одновременное применение других аминогликозидов. При местном применении неомидина или полимиксина В развитие аллергической реакции может исключить возможность системного применения других антибиотиков, близких по структуре к неомидину и полимиксину В. При аллергии на неомидин возможна перекрестная аллергия с антибиотиками-аминогликозидами.

☒ НЕОМИЦИН + ПОЛИМИКСИН В + ЛИДОКАИН&

Фарм. группа: антибиотик комбинированный (антибиотики: аминогликозид + циклический полипептид + местный анестетик).

Синоним — Анауран.

Формы выпуска. Местно: капли ушные.

Фармакологическое действие. Комбинированное средство для местного применения, оказывает антибактериальное и местноанестезирующее действие. Неомидина сульфат — аминогликозидный антибиотик широкого спектра действия, действует бактерицидно в отношении грамположительных (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae spp.*, *Shigella flexneri spp.*, *Shigella boydii spp.*, *Shigella sonnei spp.*, *Proteus spp.*) микроорганизмов; в отношении *Streptococcus spp.* — малоактивен. Полимиксин В — полипептидный антибиотик. Активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae spp.*, *Shigella flexneri spp.*, *Shigella boydii spp.*, *Shigella sonnei spp.*, *Salmonella typhi* и *Salmonella paratyphi*; *Pseudomonas aeruginosa*. Неактивен в отношении *Proteus spp.*, *Mycobacterium spp.*, грамположительных кокков, грибов. Оказывает слабое местнораздражающее действие. Лидокаин — местноанестезирующее средство, быстро устраняет боль и зуд.

Показания. Острый и хронический наружный отит, хронический острый отит до и после перфорации, хронический средний отит с гноеотечением; послеоперационные гнойные осложнения после радикальной мастоидэктомии, тимпанопластики, антротомии, фенестрации.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

С осторожностью. Беременность, детский возраст (до 1 года).

Режим дозирования. Местно. Взрослым — по 4-5 кап в наружный слуховой проход, 2-4 раза в сутки, детям — по 2-3 кап 3-4 раза в сутки.

Побочные эффекты. Гиперемия, зуд и шелушение кожи наружного слухового прохода.

☒ НЕОМИЦИН + ПОЛИМИКСИН В+НИСТАТИН&

Фарм. группа: антибиотик комбинированный (антибиотики: аминогликозид + полиен + циклический полипептид).

Синоним — Полижинакс.

Формы выпуска. Вагинально: капсулы вагинальные.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами. Оказывает антибактериальное, бактерицидное и противогрибковое действие. Неомидин и полимиксин В активны в отношении многих грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов; *Strepto-*

coccus spp. и анаэробные бактерии нечувствительны к этим антибиотикам. Нистатин оказывает фунгицидное действие в отношении грибов рода *Candida*.

Показания. Цервицит, вагинит (бактериального, грибкового или смешанного генеза). Предоперационная профилактика инфекционных осложнений при гинекологических вмешательствах, перед родами, при установке контрацептивной спирали, при внутриуретральных исследованиях.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Интравагинально, по 1-2 вагинальные капсулы в день; продолжительность лечения — 6-12 дней. В случае необходимости возможно более длительное лечение.

Побочные эффекты. Аллергическая контактная экзема; при длительном применении — ототоксичность, нефротоксичность.

Особые указания. Перед применением препарата необходимо предварительное взятие мазка и проведение бактериологического анализа.

▣ НЕОМИЦИН + ФЛУОЦИНОЛОНА АЦЕТОНИД&

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид + глюкокортикостероид.

Синонимы: Синалар Н; Флуцинар Н.

Формы выпуска. Наружно: крем для наружного применения, мазь для наружного применения.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат для местного применения, действие которого определяется входящими в его состав компонентами.

Неомицина сульфат — аминогликозидный антибиотик широкого спектра действия, действует бактерицидно в отношении грамположительных (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae spp.*, *Shigella flexneri spp.*, *Shigella boydii spp.*, *Shigella sonnei spp.*, *Proteus spp.*) микроорганизмов; в отношении *Streptococcus spp.* малоактивен.

Флуоцинолона ацетонид — синтетический ГКС, вызывает сужение кровеносных сосудов, уменьшает проницаемость мембран, снижает митотическую активность, иммунные реакции и выделение медиаторов воспаления.

Показания. Воспалительные заболевания кожи (экзема, дерматиты, себорея, опрелость), когда имеет место или существует вероятность возникновения вторичной бактериальной инфекции. Мазь особенно рекомендуется при влажных или мокнущих поверхностях, очагах поражения в крупных складках, а также при сухих чешуйчатых поражениях.

Противопоказания. Гиперчувствительность, первичные инфекции кожи, вызванные нечувствительными бактериями, грибами и вирусами, розовые угри, периоральный дерматит, аногенитальный зуд, пеленочная сыпь, перфорация барабанной перепонки; беременность, период лактации; обширные псориатические бляшки; детский возраст (до 1 года).

Режим дозирования. Наружно. Небольшое количество мази наносят тонким слоем на пораженную поверхность 2-3 раза в день, осторожно и тщательно втирая в кожу. При необходимости наложения

окклюзионной повязки хорошо очищают пораженную поверхность, наносят мазь, после чего накладывают повязку.

Побочные эффекты. Местнораздражающее действие. При продолжительной и интенсивной терапии — стрии, истончение кожи, атрофия кожи, телеангиэктазии, системные эффекты — надпочечниковая недостаточность.

Особые указания. При наличии вирусной инфекции или микоза следует одновременно применять соответствующие ЛС. По причине потенциальной нефро- и ототоксичности нельзя применять длительно, а также в больших количествах.

▣ НЕТИЛМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синоним — Нетромицин.

Формы выпуска. *Парентерально:* раствор для инъекций 50, 200 мг.

Химическое название. О-3-Дезокси-4-С-метил-3-(метиламино)-бета-L-арабинопиранозил-(1-6)-О-[2, 6-диамино-2, 3, 4, 6-тетрадезоксис-альфа-D-глицерогекс-4-енопиранозил-(1-4)] -2-дезокси-N'-этил-D-стрептамин (в виде сульфата).

Фармакологическое действие. Полусинтетический бактерицидный аминогликозидный антибиотик широкого спектра действия. Связывается с 30S субъединицей рибосом и нарушает синтез белка, препятствуя образованию комплекса транспортной и информационной РНК, при этом происходит ошибочное считывание РНК и образование нефункциональных белков; полирибосомы расщепляются и теряют способность синтезировать белок (бактериостатическое действие). Аминогликозиды обладают также бактерицидным действием — в больших концентрациях снижают барьерные функции цитоплазматических мембран и вызывают гибель микроорганизмов.

Высокочувствителен в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Aeromonas spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*), а также некоторых грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, в т. ч. устойчивых к другим аминогликозидам, пенициллину, метициллину, некоторым цефалоспорином), некоторых штаммов *Streptococcus spp.*

Фармакокинетика. После в/м введения всасывается быстро и полностью. $T_{C_{max}}$ при в/м введении — 0.5-1.5 ч. C_{max} при в/м введении 2 мг/кг — 5.5 мкг/мл, после 30 мин в/в инфузии 2 мг/кг — 11.8 мкг/мл. Связь с белками плазмы — 0-10 %.

Хорошо распределяется во внеклеточной жидкости (содержимом абсцессов, плевральном выпоте, асцитической, перикардиальной, синовиальной, лимфатической и перитонеальной жидкостях); высокие концентрации обнаруживаются в моче; низкие — в желчи, грудном молоке, водянистой влаге, бронхиальном секрете, мокроте и СМЖ. Хорошо проникает во все ткани организма, где накапливается внутриклеточно; высокие концентрации отмечаются в органах с хорошим кровоснабжением: в легких, печени, миокарде, селезенке и особенно в почках, где накапливается в корковом веществе, более низкие концентрации — в мышцах, жировой ткани и костях. В терапевтических концентрациях у взрослых не проникает через ГЭБ, при воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличивается. У новорожденных концентрации в СМЖ более высокие, чем у взрослых.

Проходит через плаценту — обнаруживается в крови плода и амниотической жидкости.

Объем распределения у взрослых — 0.26 л/кг, у детей — 0.2-0.4 л/кг, у новорожденных в возрасте менее 1 нед и массой тела менее 1500 г — до 0.68 л/кг, в возрасте менее 1 нед и массой тела более 1500 г — до 0.58 л/кг, у больных муковисцидозом — 0.3-0.39 л/кг. Средняя терапевтическая концентрация при в/в или в/м введении сохраняется в течение 10-12 ч.

Не метаболизируется. $T_{1/2}$ у взрослых — 2-4 ч, новорожденных — 5-8 ч, у детей более старшего возраста — 2.5-4 ч. Конечный $T_{1/2}$ — более 100 ч (высвобождение из внутриклеточных депо).

Выводится почками путем клубочковой фильтрации (65-94 %) преимущественно в неизменном виде.

$T_{1/2}$ у взрослых при нарушении функции почек варьирует в зависимости от степени нарушения до 100 ч, у больных с муковисцидозом — 1-2 ч, у больных с ожогами и гипертермией $T_{1/2}$ может быть короче по сравнению со средними показателями вследствие повышенного клиренса.

Выводится при гемодиализе (50 % за 4-6 ч), перитонеальный диализ менее эффективен (25 % за 48-72 ч).

Показания. Бактериальные инфекции (тяжелого течения), вызванные чувствительными микроорганизмами: сепсис (в т. ч. сепсис новорожденных), инфекции ЦНС (в т. ч. менингит), эндокардит, инфекции мочевыводящих путей и половых органов (в т. ч. гонорея), инфекции желчевыводящих путей, инфекции органов дыхания (в т. ч. пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легких), гнойные инфекции кожи и мягких тканей (в т. ч. инфицированные ожоги и раны), инфекции органов брюшной полости (в т. ч. перитонит), инфекции ЖКТ, инфекции костей и суставов (в т. ч. остеомиелит), послеоперационные инфекции.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим амногликозидам в анамнезе), неврит слухового нерва, тяжелая ХПН с азотемией и уремией, беременность.

С осторожностью. Миастения, паркинсонизм, ботулизм (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), дегидратация, почечная недостаточность, период новорожденности, недоношенность детей, пожилой возраст, период лактации.

Режим дозирования. В/м, в/в струйно (в течение 3-5 мин) или в/в капельно (в течение 0.5-2 ч). При инфекциях средней тяжести взрослым — по 2-6 мг/кг через каждые 8 ч или по 3 мг/кг через каждые 12 ч. При тяжелом течении заболевания суточная доза может быть увеличена до 7.5 мг/кг. При улучшении состояния дозу уменьшают до 6 мг/кг/сут.

При инфекции мочеполовых путей (без бактериемии) — по 4 мг/кг каждые 12 ч. Курс лечения — 7-14 дней.

Недоношенным детям и новорожденным в возрасте до 1 нед назначают по 3 мг/кг каждые 12 ч; новорожденным старше 1 нед и грудным детям — 2.5-3 мг/кг каждые 8 ч; детям старше 1 года — 2-2.5 мг/кг каждые 8 ч. Курс лечения — 7-14 дней.

Для капельного введения разовую дозу разводят в 50-200 мл 0.9 % раствора NaCl или 5 % раствора декстрозы. При введении младенцам и детям объем растворителя определяется с учетом потребности в жидкости.

При нарушении выделительной функции почек показано увеличение интервалов между введениями или уменьшение разовой дозы. Для расчета интервала времени необходимо умножить значение концентрации креатинина в сыворотке крови (выраженное в мг/100 мл) на 8.

Поддерживающую разовую дозу устанавливают в зависимости от значений КК. При КК (мл/мин/1.73 кв. м) 70-100 вводят 80 % от стандартной дозы; соответственно при 55-70 — 65 %, при 45-55 — 55 %, при 40-45 — 50 %, при 35-40 — 40 %, при 30-35 — 35 %, при 25-30 — 30 %, при 20-25 — 25 %, при 15-20 — 20 %, при 10-15 — 15 %, менее 10 мл/мин/1.73 кв. м — 10 % стандартной дозы.

Пациентам, находящимся на гемодиализе, препарат следует вводить в конце каждой процедуры гемодиализа в дозе 2 мг/кг для взрослых и 2-2.5 мг/кг — для детей.

При неосложненной гонорее рекомендуется однократное в/м введение 300 мг (вводят по половине дозы в каждую ягодицу).

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени (повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия).

Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: дезориентация, нейротоксическое действие (подергивание мышц, ощущение онемения, парестезии, эпилептические припадки), нарушение нервно-мышечной передачи (нарушение дыхания, сонливость, слабость).

Со стороны органов чувств: ототоксичность (снижение слуха, вестибулярные и лабиринтные нарушения, звон или ощущение закладывания в ушах, необратимая глухота), токсическое действие на вестибулярный аппарат (дискоординация движений, головокружение, тошнота, рвота).

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность — нарушение функции почек (увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, жажда, олигурия, протеинурия, гематурия, цилиндрурия, снижение клубочковой фильтрации, повышение концентрации мочевины).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гиперемия кожи, лихорадка, эозинофилия, ангионевротический отек.

Лабораторные показатели: гипергликемия, гиперкалиемия, увеличение протромбинового времени.

Местные реакции: болезненность в месте инъекции.

Прочие: снижение АД.

Передозировка. Симптомы: токсические реакции (потеря слуха, атакия, головокружение, расстройств мочеиспускания, жажда, снижение аппетита, тошнота, рвота, звон или ощущение закладывания в ушах, нарушение дыхания).

Лечение: для снятия блокады нервно-мышечной передачи и ее последствий — гемодиализ или перитонеальный диализ, антихолинэстеразные ЛС, соли Ca^{2+} , ИВЛ, другая симптоматическая и поддерживающая терапия.

Взаимодействие. Снижает эффект антимиастенических ЛС.

Одновременно или сразу по окончании курса лечения нельзя назначать антибиотики, оказывающие ото- и нефротоксический эффекты.

Концентрация в крови увеличивается при одновременном назначении с «петлевыми» диуретиками, в связи с чем возрастает риск развития токсических побочных эффектов.

Опасность возникновения нервно-мышечной блокады увеличивается при одновременном назначении с миорелаксантами, анестетиками, полимиксинами, другими ЛС, блокирующими нервно-мышечную передачу (галогенизированными углеводородами в качестве ЛС для ингаляционной анестезии, опиоидными анальгетиками, с цитратными консервантами при переливании больших количеств консервированной крови).

При совместном назначении с бензилпенициллином — синергизм в отношении большинства штаммов *Streptococcus faecalis* (энтерококков), с карбенициллином (или тикарциллина) — в отношении многих штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, с карбенициллином, азлоциллином, мезлоциллином, цефамандолом, цефотаксимом или моксалактамом — в отношении штаммов *Serratia spp.*

Парентеральное введение индометацина увеличивает риск возникновения токсических проявлений аминогликозидов вследствие увеличения их $T_{1/2}$ и клиренса.

Особые указания. В период лечения необходим регулярный (не реже 1 раза в неделю) контроль общего анализа мочи, концентрации в сыворотке крови мочевины, креатинина, КК; определение функции слухового нерва.

В период лечения желателен контроль концентрации препарата в плазме.

Вероятность развития нефротоксичности выше у больных с нарушением функции почек, а также при назначении высоких доз или в течение длительного времени (у этой категории больных может потребоваться ежедневный контроль функции почек).

При неудовлетворительных аудиометрических тестах дозу препарата снижают или прекращают лечение.

Концентрация препарата в сыворотке крови у больных с гипертермией или анемией может быть несколько ниже, чем у пациентов с нормальной температурой тела и не имеющих анемию, вследствие более короткого $T_{1/2}$ (коррекции режима дозирования обычно не требуется). Однако снижение концентрации нетилмицина в сыворотке крови у больных с тяжелыми ожогами может потребовать увеличения вводимой дозы.

При наличии «жизненных» показаний может быть использован у беременных и кормящих женщин (аминогликозиды проникают в грудное молоко в небольших количествах. Однако они слабо всасываются из ЖКТ, и связанных с ними осложнений у грудных детей зарегистрировано не было).

Пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей рекомендуется принимать повышенное количество жидкости.

При отсутствии положительной клинической динамики следует помнить о возможности развития резистентных микроорганизмов (необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии).

📖 НИМОРАЗОЛ

Фарм. группа: противопрозоидное средство.

Синоним — Наксоджин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 0.5 г, 250 мг.

Химическое название. 4-[2-(5-нитро-1Н-имидазол-1-ил)этил]морфолин.

Фармакологическое действие. ПротивопROTOZOЙное средство, обладает также противомикробным (бактерицидным) действием. Нарушает структуру ДНК чувствительных микроорганизмов (простейшие).

Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis* и *Entamoeba histolytica*, грамотрицательных анаэробных бактерий (в т. ч. *Bacteroides fragilis*).

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая. Хорошо проникает в различные органы и ткани, биологические жидкости; в высоких концентрациях обнаруживается в вагинальном секрете. Минимальная трихомонацидная концентрация — 0.3-3 мкг/мл. Прием 1.5 г (каждые 12 ч 5 раз подряд) создает через 3 ч после первого приема концентрацию в крови, превышающую минимальную трихомонацидную более чем в 5 раз (16 мкг/мл), через 25 ч — более чем в 9 раз (28 мкг/мл) и через 12 ч после последнего приема — более чем в 2.5 раза (7.5 мкг/мл). При приеме 1 г через каждые 12 ч 3 раза подряд концентрации в вагинальном секрете через 24, 48 и 72 ч составляют 129 мкг/г, 95 мкг/г и 4 мкг/г соответственно. Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов.

Выводится через почки (в неизменном виде и в виде метаболитов). Концентрация в моче достигает трихомонацидной.

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые *Trichomonas vaginalis*.

Противопоказания. Гиперчувствительность, заболевания ЦНС и периферических нервов, острые неврологические заболевания, почечная/печеночная недостаточность, беременность, период лактации, детский возраст.

Режим дозирования. Внутрь, по 500 мг 2 раза в сутки, в течение 6 дней, или по 2 г 1 раз в сутки, в течение 1-2 дней.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, изжога, гастралгия, головокружение, сонливость, кожная сыпь, полиневропатия, парестезии, обострение психических заболеваний, нарушение функции печени.

Взаимодействие. Этанол увеличивает вероятность развития побочных эффектов.

Особые указания. Рекомендуется одновременное лечение половых партнеров, даже при отсутствии симптомов заболевания у одного из них.

В период лечения нельзя употреблять этанол.

После окончания лечения при бактериологическом выздоровлении клинические симптомы воспаления могут сохраняться несколько дней.

▣ НИСТАТИН

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Формы выпуска. *Наружно*: мазь для наружного применения 100 тыс. ЕД/г;

Ректально: суппозитории ректальные 250, 500 тыс. ЕД;

Вагинально: суппозитории вагинальные 250, 500 тыс. ЕД;

Внутрь: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 100 тыс. ЕД, таблетки покрытые оболочкой 250, 500 тыс. ЕД.

Химическое название. Смесь стереоизомеров нистатина А-1, нистатина А-2 и других нистатинов.

Фармакологическое действие. Полиеновый противогрибковый антибиотик, высокоактивный в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*. В структуре антибиотика имеются двойные связи, обладающие высокой тропностью к стероловым структурам цитоплазматической мембраны грибов, что способствует встраиванию молекулы препарата в мембрану клетки и образованию большого количества каналов, через которые осуществляется бесконтрольный транспорт электролитов; повышение осмолярности внутри клетки приводит к ее гибели. Толерантность развивается очень медленно.

Фармакокинетика. Обладает слабым резорбтивным действием (практически не всасывается в ЖКТ).

Выводится через кишечник.

Не кумулирует.

Показания. Профилактика (при длительном лечении ЛС пенициллинового и тетрациклинового ряда, хлорамфениколом и др.): кандидоз слизистых оболочек ЖКТ (таблетки и ректальные суппозитории), влагалища (вагинальные суппозитории) и кожи (мазь).

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная недостаточность, панкреатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, беременность.

Режим дозирования. Внутрь, по 500 тыс. ЕД 3-4 раза или по 250 тыс. ЕД 6-8 раз в сутки. Суточная доза — 1.5-3 млн ЕД, в тяжелых случаях — до 4-6 млн ЕД. Детям до 1 года — 125 тыс. ЕД, от 1 года до 5 лет — 250 тыс. ЕД, старше 13 лет — 250-500 тыс. ЕД в сутки 3-4 раза в день. Длительность лечения — 10-14 дней. Таблетки проглатывают, не разжевывая. При хронических рецидивирующих и генерализованных кандидозах проводят повторные курсы с перерывами 2-3 нед.

Ректально, по 250-500 тыс. ЕД 2 раза в сутки в течение 10-14 дней.

Местно, при кандидозах нижних отделов кишечника — ректально, при кандидозе слизистых оболочек влагалища — интравагинально, по 250-500 тыс. ЕД 2 раза в сутки (утром и вечером).

Наружно, мазь наносят на пораженную поверхность 2 раза в сутки.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, боль в животе, гипертермия, озноб, аллергические реакции.

Взаимодействие. При одновременном применении нистатина с клотримазолом активность последнего снижается.

Особые указания. Во время менструации лечение прерывать не следует. При грибковых заболеваниях влагалища рекомендуется одновременное лечение полового партнера. В период лечения следует избегать половых контактов.

▣ НИСТАТИН + НИФУРАТЕЛ

Фарм. группа: противомикробное комбинированное средство (противомикробное и противопROTOZOЙное средство + противогрибковое средство)

Синоним — Макмирор комплекс.

Формы выпуска. *Вагинально:* крем вагинальный, суппозитории вагинальные 0.5 г + 200 тыс. ЕД.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат для интравагинального применения, оказывает антибактериальное, противопROTOZOЙное и противогрибковое действие.

Нистатин — полиеновый антибиотик, высокоактивен в отношении грибов рода *Candida spp.*

Нифурател — нитрофурановое производное с широким спектром антибактериального действия, активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, грибов *Candida albicans*.

Показания. Вульвовагинит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (I триместр), период лактации.

Режим дозирования. Взрослым, интравагинально, по 1 свече или 2-3 г мази; детям — 1-2 г мази. Курс лечения — 10 дней.

Побочные эффекты. Аллергические реакции, кожная сыпь, зуд.

Особые указания. Необходимо одновременное лечение половых партнеров (в связи с опасностью повторного заражения).

В период лечения следует избегать половых контактов.

▣ НИТРОКСОЛИН

Фарм. группа: противомикробное и противопаразитарное средство — оксихинолин.

Синонимы: 5-нитрокс; 5-НОК; Нитроксолин; Нитроксолин-АКОС; Нитроксолин-УБФ.

Формы выпуска. *Внутри:* таблетки покрытые оболочкой 50 мг.

Химическое название. 5-нитро-8-хинолин.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство из группы оксихинолинов. Обладает широким спектром действия. Селективно подавляет синтез бактериальной ДНК, образует комплексы с металлосодержащими ферментами микробной клетки.

Оказывает действие на грамположительные бактерии: *Staphylococcus spp.* (в т. ч. *Staphylococcus aureus*), *Streptococcus spp.* (в т. ч. β-гемолитических стрептококков, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*), *Corynebacterium spp.*, *Bacillus subtilis* и др. и грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Enterobacter spp.*, возбудители гонореи, некоторые другие микроорганизмы — *Mycobacterium tuberculosis*, *Trichomonas vaginalis*. Эффективен в отношении некоторых видов грибов (кандиды, дерматофиты, плесень, некоторые возбудители глубоких микозов).

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая. Выводится почками (в неизмененном виде). Отмечается высокая концентрация в моче (100 мкг/мл и более).

Показания. Инфекции мочевыводящих путей: пиелонефрит, цистит, уретрит, эпидидимит; профилактика инфекций при различных вмешательствах (катетеризация, цистоскопия, операции на почках и мочеполовых путях).

Противопоказания. Гиперчувствительность, катаракта, неврит, полиневрит, беременность, период лактации, ХПН (олиго-, анурия), печеночная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Режим дозирования. *Внутри,* во время или после еды, по 100 мг 4 раза в день, в течение 2-3 нед. В случае необходимости прием можно продолжать по интермиттирующей схеме — по 2 нед в месяц. Максимальная суточная доза — 800 мг. Средняя доза для детей школьного возраста составляет 200-400 мг/сут. Детям младше 5 лет назначают дозу 200 мг/сут, разделенную на 4 приема.

Для профилактики инфекций при операциях на почках и мочевыводящих путях — 100 мг 4 раза в сутки в течение 2-3 нед.

Побочные эффекты. Диспепсия (тошнота, рвота), аллергические реакции (кожная сыпь); тахикардия, атаксия, головная боль, парестезии, полиневропатия, нарушения функции печени.

Особые указания. Моча на фоне лечения окрашивается в желто-красный цвет.

▣ ИНОЛИНА ТРИФОСФАТ

Фарм. группа: противопротозойное средство.

Синоним — Трихомонацид.

Формы выпуска. *Вагинально:* суппозитории вагинальные 50 мг;

Внутрь: таблетки 50 мг.

Химическое название. 2-(4-нитростирил)-4-(1-метил-4-диэтиламинобутиламино)-6-метоксихинолина трифосфат.

Фармакологическое действие. Противопротозойное средство, высокоактивен в отношении трихомонад.

Эффект обусловлен взаимодействием с молекулой ДНК, что приводит к нарушению ее репликации и транскрипции.

Фармакокинетика. После приема внутрь быстро и полностью всасывается. Биодоступность — 90-100 %. $T_{C_{max}}$ — 1-3 ч, после ректального или вагинального введения — 4 ч. Связь с белками плазмы — до 20 %. Хорошо проникает в различные органы и ткани, в т. ч. в СМЖ. Наибольшие концентрации создаются в скелетной мускулатуре и жировой ткани.

Метаболизируется в печени. Выводится в основном почками (30-50 % — в неизменном виде). $T_{1/2}$ — 6-8 ч.

Показания. Урогенитальные заболевания, вызванные *Trichomonas vaginalis*.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь, по 0.1 г после еды, 2-3 раза в день, в течение 3-5 дней.

Женщинам одновременно с приемом внутрь, интравагинально — по 50 мг (1 суппозиторию) на ночь, в течение 10 дней, на протяжении 3 менструальных циклов (после окончания менструации).

Мужчинам 1 раз в сутки в уретру вводят 10 мл 1 % раствора, курс — 5-6 дней.

Побочные эффекты. Головная боль, головокружение, тошнота, рвота, аллергические реакции.

При местном применении — раздражение слизистых оболочек (у мужчин — обильные выделения из мочеиспускательного канала, у женщин — неприятные ощущения и выделения из влагалища).

Взаимодействие. При совместном приеме с этанолом возможно развитие дисульфирамоподобных реакций.

▣ НИТРОФУРАЛ

Фарм. группа: противомикробное и противопротозойное средство — нитрофуран.

Синонимы: Лифузоль; Фурапласт; Фурацилин; Фурацилин-АКОС.

Формы выпуска. *Наружно:* аэрозоль для наружного применения, мазь для наружного применения 0.2 %, раствор для наружного применения 0.02 %, раствор для наружного применения 0.067 %;

Внутрь: таблетки 100 мг;

Местно: таблетки для приготовления раствора для местного применения 20 мг.

Химическое название. 2-[(5-нитро-2-фуранил) метилен] гидразин-карбоксамид.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство, обладает отличным от других химиотерапевтических ЛС механизмом действия: микробные флавопротеины, восстанавливая 5-нитрогруппу, образуют высокореактивные аминопроизводные, способные вызывать конформационные изменения белков (в т. ч. рибосомальных) и др. макромолекул, приводя к гибели клеток.

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Shigella dysenteria spp.*, *Shigella flexneri spp.*, *Shigella boydii spp.*, *Shigella sonnei spp.*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella spp.* и др.).

Устойчивость развивается медленно и не достигает высокой степени. Увеличивает активность РЭС, усиливает фагоцитоз.

Фармакокинетика. Абсорбция — быстрая и полная. TC_{max} — 6 ч. Легко проникает через гистогематические барьеры и равномерно распределяется в жидкостях и тканях. Основной путь метаболизма — восстановление нитрогруппы. Выводится почками и частично с желчью.

Показания. Наружно: гнойные раны, пролежни, ожоги II-III ст., блефарит, конъюнктивит, фурункул наружного слухового прохода; остеомиелит, эмпиема околоносовых пазух, плевры (промывание полостей); острый наружный и средний отит, ангина, стоматит, гингивит; мелкие повреждения кожи (в т. ч. ссадины, царапины, трещины, порезы).

Внутри: дизентерия бактериального генеза.

Противопоказания. Гиперчувствительность, для приема внутрь — почечная недостаточность, беременность, период лактации.

Для наружного применения — кровотечение, аллергодерматозы.

Режим дозирования. Внутрь, местно, наружно.

Наружно, в виде водного 0.02 % (1:5000) или спиртового 0.066 % (1:1500) растворов — орошают раны и накладывают влажные повязки.

Внутриполостно (водный раствор): при гайморите — промывают гайморову полость; остеомиелит после операции — промывание полости с последующим наложением влажной повязки; эмпиема плевры — после удаления гноя проводят промывание плевральной полости и вводят 20-100 мл водного раствора.

Для приготовления водного раствора 1 часть нитрофурала растворяют в 5000 частей 0.9 % раствора NaCl или дистиллированной воды. Раствор стерилизуют при 100 °С в течение 30 мин. Спиртовой раствор готовят на 70 % этаноле.

Для лечения ожогов и отморожений I-II ст., поверхностных ран кожи и слизистых оболочек используется гель или мазь, которые наносятся на поврежденные участки в течение 2-3 дней.

Для промывания придаточных пазух носа пасту разводят стерильной водой в соотношении 1:1. Это же разведение может быть использовано для промывания мочеиспускательного канала и мочевого пузыря с экспозицией 20 мин.

При отитах — спиртовой раствор, нагретый до температуры тела, ежедневно закапывается по 5-6 кап в наружный слуховой проход.

Блефарит, конъюнктивит — инстиляция водного раствора в конъюнктивальный мешок, смазывание краев век 0.02 % мазью.

Полоскание рта и горла — 20 мг (1 таблетка) растворяют в 100 мл воды.

Внутрь, по 0.1 г, после еды, запивая большим количеством жидкости, 4-5 раз в сутки, в течение 5-6 дней; при необходимости через 3-4 дня проводят повторный курс: по 0.1 г 4 раза в сутки, в течение 3-4 дней. Высшие дозы: разовая — 0.1 г, суточная — 0.5 г.

Побочные эффекты. Аллергические реакции. При наружном применении — дерматит.

При приеме внутрь — снижение аппетита, тошнота, рвота, головокружение, неврит.

Взаимодействие. При затяжных и хронических формах дизентерии эффективен в сочетании с антибиотиками, сульфаниламидами, вакцинотерапией.

☞ НИТРОФУРАНТОИН

Фарм. группа: противомикробное средство — нитрофуран.

Синоним — Фурадонин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 50, 100 мг, таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 100 мг, таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 30 мг.

Химическое название. 1-[[5-нитро-2-фуранил)метилен]амино] -2, 4-имидазолидиндион (в виде натриевой соли).

Фармакологическое действие. Противомикробное средство из группы нитрофуранов, прежде всего для лечения инфекций мочевыводящих путей. Нарушает синтез белков в бактериях и проницаемость цитоплазматической мембраны. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Shigella dysenteriae spp.*, *Shigella flexneri spp.*, *Shigella boydii spp.*, *Shigella sonnei spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*).

Фармакокинетика. Абсорбция из ЖКТ — хорошая. Биодоступность — 50 % (пища увеличивает биодоступность). Скорость всасывания зависит от размеров кристаллов (микрористаллическая форма характеризуется быстрой растворимостью и скоростью поглощения, коротким временем достижения C_{max} в моче). Связь с белками плазмы — 60 %.

Метаболизируется в печени и мышечной ткани. $T_{1/2}$ — 20-25 мин. Проникает через плаценту, ГЭБ, выделяется с грудным молоком. Выводится полностью почками (30-50 % — в неизмененном виде).

Показания. Бактериальные инфекции мочевыводящих путей (пиелит, пиелонефрит, цистит, уретрит), профилактика инфекций при урологических операциях или обследовании (цистоскопия, катетеризация и т. п.).

Противопоказания. Гиперчувствительность, ХПН, ХСН II-III ст., цирроз печени, хронический гепатит, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, острая порфирия, беременность, период лактации, детский возраст (до 1 мес).

Режим дозирования. Внутрь, запивая большим количеством воды, взрослым — по 0.1-0.15 г 3-4 раза в день; детям — из расчета 5-8 мг/кг/сут, суточную дозу делят на 4 приема. Высшие дозы для взрослых: разовая — 0.3 г, суточная — 0.6 г. При острых инфекциях мочевыводящих путей продолжительность лечения — 7-10 дней. Профилактическое, противорецидивное лечение продолжается, в зависимости от характера заболевания, от 3 до 12 мес. Суточная доза в данном случае составляет 1-2 мг/кг.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, аллергические реакции (волчаночноподобный синдром, артралгия, миалгия, анафилаксия, озноб,

эозинофилия, сыпь), головокружение, головная боль, астения, нистагм, сонливость, интерстициальные изменения в легких, бронхообструктивный синдром, лихорадка, кашель, боль в грудной клетке, гепатит, холестатический синдром, периферическая невропатия, панкреатит, псевдомембранозный энтероколит, редко — боль в животе, диарея.

Передозировка. Симптомы — рвота.

Лечение: прием большого количества жидкости приводит к повышению выведения препарата с мочой. Эффективен диализ.

Взаимодействие. Одновременное применение налидиксовой кислоты и антацидов, содержащих магния трисиликат, уменьшает антибактериальный эффект. Несовместим с фторхинолонами.

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, уменьшают антибактериальный эффект (за счет снижения концентрации нитрофурантоина в моче) и увеличивают токсичность (повышается концентрация в крови) препарата.

☞ НИФУРАТЕЛ

Фарм. группа: противомикробное и противопрозоидное средство — нитрофуран.

Синоним — Макмирор.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки покрытые оболочкой 200 мг

Химическое название. 5-[(метилтио)метил] -3-[[5-нитро-2-фуранил)метил]амино] -2-оксазалидинон.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство из группы нитрофуранов; оказывает противопрозоидное, противогрибковое и антибактериальное действие. Высокоэффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: при МПК 12.5-25 мкг/мл подавляет от 44.3 до 93.2 % культур. Спектр действия включает: *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri 2a*, *Shigella flexneri 6*, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Reitgerella spp.*, *Pragia fontium*, *Budvicia aquatica*, *Rachnella aquatilis*, *Acinetobacter spp.*, прочие атипичные энтеробактерии, а также простейшие (амебы, лямблии); менее активен в отношении *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*. Является препаратом выбора для терапии сальмонеллезов, шигеллезов и других кишечных бактериальных инфекций.

Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, высокоактивен в отношении грибов рода *Candida*.

Показания. Вульвовагинальные инфекции и бели, инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей, вызванные чувствительными возбудителями; кишечный амебиаз, лямблиоз; гастродуоденит, холецистопанкреатит, энтероколит.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

С осторожностью. Беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь, при кишечных инфекциях: взрослым — по 400 мг 2-3 раза в сутки, детям — по 10-15 мг/кг 2-3 раза в сутки. Курс лечения — 10 дней, при лямблиозе — 7 дней.

При вагинальных инфекциях: взрослым — 200 мг 3 раза в день после еды, детям — 10 мг/кг/сут в 2 приема ежедневно.

Инфекции мочевыводящих путей: взрослые — 600-1200 мг, дети — 10-20 мг/кг/сут в 2 приема. Курс — 7-14 дней.

Побочные эффекты. Кожная сыпь, зуд; диспепсия, тошнота, рвота, горечь во рту, диарея, изжога, гастралгия, аллергические реакции.

Взаимодействие. Усиливает противогрибковое действие нистатина.

Особые указания. На период лечения трихомониаза и вагинитов другой этиологии рекомендуется отказаться от половой жизни. Обязательно назначение препарата половому партнеру.

▣ НИФУРОКСАЗИД

Фарм. группа: противомикробное средство — нитрофуран.

Синонимы: Диастат; Нифуроксазид; Энтерофурил; Эрсефурил.

Формы выпуска. *Внутрь:* капсулы 100, 200 мг, суспензия для приема внутрь 4 %, 200 мг/5 мл.

Химическое название. 4-гидроксibenзойной кислоты [(5-нитро-2-фуранил)метилен]гидразид.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство широкого спектра действия, производное нитрофурана.

Блокирует активность дегидрогеназ и угнетает дыхательные цепи, цикл трикарбоновых кислот и ряд других биохимических процессов в микробной клетке. Разрушает цитоплазматическую мембрану микробной клетки, снижает продукцию токсинов микроорганизмами. Активирует иммунитет: повышает фагоцитоз и титр комплемента.

Эффективен в отношении грамположительных (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*) и грамотрицательных (*Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*) микроорганизмов. Не нарушает равновесие кишечной микрофлоры. При острой бактериальной диарее восстанавливает эубиоз кишечника. При инфицировании энтеротропными вирусами препятствует развитию бактериальной суперинфекции.

Фармакокинетика. Абсорбция — низкая. Действует в просвете кишечника.

Показания. Диарея инфекционного генеза.

Противопоказания. Гиперчувствительность, период новорожденности (до 1 мес), недоношенность.

Режим дозирования. Внутрь, взрослым и детям в возрасте от 14 лет — по 200 мг каждые 6 ч. Детям — предпочтительнее в форме суспензии: от 1 мес до 2.5 лет — по 100 мг 2-3 раза в сутки; детям старше 2.5 лет — по 200 мг 3 раза в сутки. Курс лечения — не более 7 дней.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Особые указания. До назначения суспензии грудным детям необходимо исключить у них врожденный дефицит ферментов, расщепляющих сахарозу. Можно назначать беременным и кормящим женщинам. Прием этанола может вызывать симптомы гиперчувствительности.

▣ Новоцин

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин.

Состав: бензилпенициллин прокаина 3 части, бензилпенициллин натрия 1 часть.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения 1.2 млн ЕД, 400, 800 тыс. ЕД.

Фармакологическое действие. Комбинированный природный бактерицидный антибиотик. Бензилпенициллин обеспечивает быстрое создание в крови высокой концентрации антибиотика, прокаинпенициллин — длительное (около 24 ч) действие. Активен только в отно-

шении делящихся клеток, угнетает синтез клеточной стенки. Оказывает бактерицидное действие на грамотрицательные (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*) и грамположительные кокки (исключая пеницилиназопродуцирующие штаммы *Staphylococcus spp.*), а также на *Bacillus anthracis*, *Treponema pallidum*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Leptospira interrogans*.

Показания. Инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легких, артрит, остеомиелит, бактериальный эндокардит, менингит, сепсис, гонорея, сифилис, дифтерия, столбняк; профилактика инфекций после хирургических вмешательств у лиц с иммунодефицитом.

Противопоказания. Гиперчувствительность, в т. ч. к другим β-лактамам антибиотикам.

Режим дозирования. Содержимое флакона растворяют в 2 мл 0.9 % раствора NaCl или воды для инъекций, тщательно перемешивают до получения гомогенной суспензии. Для профилактики случайного попадания иглы в сосуды после в/м введения поршень шприца необходимо потянуть назад и убедиться в отсутствии крови в шприце. При пневмонии, эмпиеме плевры, абсцессе легкого, артрите, остеомиелите, вызванных чувствительной к пенициллину микрофлорой, назначается по 400-800 тыс. ЕД/сут, однократно. Курс лечения продолжается до исчезновения симптомов заболевания и нормализации температуры тела на протяжении не менее 3 сут. При легких формах стрептококковой инфекции назначается по 400 тыс. ЕД каждые 12 ч или по 800 тыс. ЕД 1 раз в сутки. При энтерококковом эндокардите назначение проводится совместно с аминогликозидами. При менингите, сепсисе в начале заболевания используют в/в вводимые пенициллины (на протяжении первых суток — по 1 млн ЕД каждый час), затем переводят на новоцин — 800 тыс. ЕД каждые 12 ч. При острой неосложненной гонорее бывает достаточным однократное введение 400-800 тыс. ЕД. При хроническом течении (уретрит, сальпингит, простатит, артрит) лечение продолжается на протяжении 7-10 дней. Препарат может маскировать проявления сифилиса, в связи с чем при возможности микст-инфекции необходимо ежемесячное проведение серологического анализа на протяжении 4 мес. При первичном, вторичном и латентном сифилисе рекомендуется назначение в течение 8 дней по 800 тыс. ЕД/сут. При асимптоматическом нейросифилисе и поражении ССС, а также при сифилисе беременных назначается в той же дозе на протяжении 10 дней. Новорожденный ребенок подлежит серологическому контролю на 1-м и 6-м месяце жизни. При врожденном сифилисе назначается детям до 2 лет, в суточной дозе 200 тыс. ЕД/кг, в 2 инъекциях, на протяжении 8-10 дней. При дифтерии и столбняке, наряду с применением соответствующих анатоксинов, рекомендовано введение препарата в средней дозе 800 тыс. ЕД/сут, на протяжении 12 дней. Для профилактики септических осложнений после малых хирургических вмешательств (экстракция зуба, тонзиллэктомия) у лиц с иммунодефицитом, с врожденными и приобретенными пороками сердца рекомендовано разовое введение в дозе 400-800 тыс. ЕД.

Побочные эффекты. Аллергические реакции (разной степени выраженности): зуд, гиперемия кожи, анафилактический шок.

При длительном применении — суперинфекция.

Взаимодействие. Пенициллины, действующие только на размножающиеся микроорганизмы, нецелесообразно сочетать с бактериостатиками (макролиды, тетрациклины).

Урикозурические ЛС, блокируя канальцевую секрецию пенициллинов, повышают концентрацию их в плазме и удлиняют $T_{1/2}$.

Особые указания. Нельзя использовать для лечения больных, имевших в анамнезе аллергические реакции на природные и полусинтетические пенициллины, на прокаин; с осторожностью применяют у больных, склонных к аллергическим реакциям, а также у больных с бронхиальной астмой, имевших в анамнезе аллергические реакции на цефалоспорины. При развитии аллергических реакций показана немедленная отмена препарата, введение антигистаминных ЛС, ГКС и при показаниях — прессорных аминов. При длительном использовании необходим периодический контроль за функцией почек (КК), а также органов кровотока.

☞ **НОРФЛОКСАЦИН**

Фарм. группа: противомикробное средство — фторхинолон.

Синонимы: Анквин; Гираблук; Локсон-400; Негафлокс; Нолицин; Норбактин; Норилет; Нормакс; Ренор; Софазин; Ютибид.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки покрытые оболочкой 200, 400 мг;

Местно: капли глазные и ушные 0.3 %.

Химическое название. 1-Этил-6-фтор-1, 4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновая кислота (в виде гидрохлорида).

Фармакологическое действие. Антибактериальное средство из группы фторхинолонов. Оказывает бактерицидное действие. Воздействует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию и таким образом стабильность ДНК бактерий. Дестабилизация цепи ДНК приводит к гибели бактерий. Обладает широким спектром антибактериального действия. Чувствительны: *Staphylococcus aureus* (включая штаммы *Staphylococcus spp.*, резистентные к метициллину), *Staphylococcus epidermidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Hafnia*, *Proteus spp.* (индолположительные и индолотрицательные), *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Aeromonas Plesiomonas*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia spp.*, *Legionella spp.* Различной чувствительностью к препарату обладают: *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus spp.* (*pyogenes*, *pneumoniae* и *viridans*), *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*. Нечувствительны: *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia asteroides*, анаэробные бактерии (например, *Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eu-bacter spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Clostridium difficile*), *Treponema pallidum*. Длительность эффекта — около 12 ч.

Фармакокинетика. Абсорбция в ЖКТ — 20-40 % (пища замедляет). TC_{max} в плазме — 1 ч. Связь с белками плазмы — 10-15 %. Хорошо распределяется в организме (паренхима почек, яичники, жидкость семенных канальцев, предстательная железа, матка, органы брюшной полости и малого таза, желчь, материнское молоко). Проникает через ГЭБ и плаценту. В незначительной степени метаболизируется в печени.

Выводится почками, путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. В течение 24 ч с момента приема 32 % дозы выводится почками в неизменном виде, 5-8 % — в виде метаболитов; с желчью выделяется около 30 % принятой дозы.

Показания. Внутрь — бактериальные инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит), половых органов (простатит, цервицит, эндометрит), ЖКТ (сальмонеллез, шигеллез), неосложненная гонорея. Профилактика инфекций у больных с гранулоцитопенией, диарея путешественников.

Местно — наружный отит, средний острый отит, хронический средний отит; профилактика инфекционных осложнений при хирургическом вмешательстве на органе слуха; конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, язвы роговицы, блефарит, блефароконъюнктивит, мейболит (ячмень), дакриоцистит; профилактика глазных инфекций после удаления инородного тела из роговицы или конъюнктивы, после повреждения химическими средствами, до и после хирургических вмешательств на глазах.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский и подростковый возраст (до 18 лет), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия, эпилептический синдром, почечная/печеночная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь: при инфекциях мочевыводящих путей — по 400 мг 2 раза в день, в течение 7-10 дней; при неосложненном цистите — 3-7 дней; при хронической рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей — до 12 нед. При остром бактериальном гастроэнтерите — 5 дней; при остром гонококковом уретрите, фарингите, проктите, цервиците — однократно 800 мг; при брюшном тифе — по 400 мг 3 раза в сутки в течение 14 дней. Для профилактики сепсиса — по 400 мг 2 раза в сутки; для профилактики бактериальных гастроэнтеритов — по 400 мг/сут. Для профилактики диареи путешественников — по 400 мг/сут за 1 день до отъезда и в течение всего периода пути (не более 21 дня). Для профилактики рецидивов инфекций мочевыводящих путей — по 200 мг/сут.

У пациентов с нарушениями функции почек при КК более 20 мл/мин коррекции режима дозирования не требуется. При КК ниже 20 мл/мин (или уровне сывороточного креатинина более 5 мг/100 мл) и пациентам, находящимся на гемодиализе, назначают $\frac{1}{2}$ терапевтической дозы 2 раза в сутки или полную дозу 1 раз в сутки.

Местно: по 1-2 кап в пораженный глаз или ухо 4 раза в день. В зависимости от степени инфицирования доза в первый день может быть увеличена до 1-2 кап через каждые 2 ч.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, горечь во рту, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, псевдомембранозный энтероколит (при длительном применении), повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Со стороны мочевыделительной системы: кристаллурия, гломерулонефрит, дизурия, полиурия, альбуминурия, уретральные кровотечения, гиперкреатининемия.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, обморочные состояния, бессонница, галлюцинации.

Со стороны ССС: тахикардия, аритмии, снижение АД, васкулит. Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, отеки, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона).

Со стороны органов чувств (при местном применении): нарушение зрения, жжение и боль в глазу, гиперемия конъюнктивы, хемоз, светобоязнь.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, тендиниты, разрывы сухожилий.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, эозинофилия, снижение гематокрита.

Прочие: кандидоз.

Передозировка. Симптомы (3 г за 45 мин): головокружение, тошнота, рвота, сонливость, «холодный» пот, одутловатое лицо без изменений основных гемодинамических показателей.

Лечение: промывание желудка, адекватная гидратационная терапия с форсированным диурезом. Требуется обследование и наблюдение в стационаре в течение нескольких дней. Специфического антидота нет.

Взаимодействие. Снижает клиренс теофиллина на 25 %, поэтому при одновременном применении следует уменьшать дозу теофиллина.

Повышает концентрацию непрямых антикоагулянтов, циклоспорина (взаимно) в сыворотке крови.

Снижает эффект нитрофуранов.

Одновременный прием антацидов, содержащих алюминия или магния гидроксид, а также ЛС, содержащих Fe, Zn^{2+} , сукральфат, снижает всасывание норфлоксацина (интервал между их назначением должен быть не менее 4 ч).

Одновременное применение с ЛС, снижающими эпилептический порог, может привести к развитию эпилептиформных припадков.

Одновременное введение норфлоксацина с ЛС, обладающими потенциальной способностью снижать АД, может вызвать резкое его снижение. В связи с этим в таких случаях, а также при одновременном введении барбитуратсодержащих и других ЛС для общей анестезии следует контролировать ЧСС, АД и ЭКГ.

Особые указания. В период лечения больные должны получать достаточное количество жидкости (под контролем диуреза).

В период терапии возможно увеличение протромбинового индекса (при проведении хирургических вмешательств следует контролировать состояние системы свертывания крови).

Во время лечения следует избегать воздействия прямого солнечного света.

Необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (особенно при одновременном употреблении этанола).

☞ ОКСАЦИЛЛИН

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический.

Синонимы: Оксациллин; Оксациллин-АКОС; Оксациллин-ТАТ; Оксациллин-Ферейн; Оксациллина натриевая соль.

Формы выпуска: *Внутрь:* капсулы 250 мг, таблетки 0.5 г, 250 мг;

Парентерально: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0.5 г, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций 0.5 г, 250 мг.

Химическое название. [2S-(2альфа, 5альфа, 6бета)] -3,3-Диметил-6-[[[5-метил-3-фенил-4-изоксазоллил]карбонил]амино] -7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3,2,0]гептан-2-карбоновая кислота (в виде натриевой соли) или 3-фенил-5-метил-4-изоксазоллилпенициллина (в виде моногидрата натриевой соли).

Фармакологическое действие. Бактерицидный антибиотик из группы полусинтетических пенициллинов, устойчив к действию пенициллиназы. Блокирует синтез клеточной стенки бактерий за счет нарушения поздних этапов синтеза пептидогликана (препятствует образованию пептидных связей за счет ингибирования транспептидазы), вызывает лизис делящихся бактериальных клеток.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (в т. ч. продуцирующих пенициллиназу), *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, анаэробных спорообразующих палочек; грамотрицательных кокков (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*), *Actinomyces spp.*, *Treponema spp.*

Неактивен в отношении большинства грамотрицательных бактерий, риккетсий, вирусов, простейших, грибов.

Устойчивость развивается медленно.

Фармакокинетика. Абсорбция — быстрая и полная. Устойчив в слабокислой среде. Связь с белками плазмы — около 90 %. $T_{1/2}$ — 30 мин. TC_{max} после в/м введения — 1-2 ч, концентрация быстро уменьшается к 4 ч. При парентеральном введении в крови достигаются более высокие концентрации, чем при приеме внутрь. В плевральной жидкости обнаруживается в концентрации, достигающей 10 %, синовиальной и асцитической жидкости — 50 %, желчи — 5-8 % по отношению к его концентрации в сыворотке крови. Не проникает через неповрежденный ГЭБ, при воспалении мозговых оболочек проникновение усиливается. Проникает через плацентарный барьер, обнаруживается в грудном молоке. Более 40 % после в/м введения и 20-30 % после перорального приема быстро выводится почками, с желчью — 10 %.

Показания. Инфекционные заболевания, вызванные грамположительными микроорганизмами, продуцирующими и не продуцирующими пенициллиназу (сепсис, абсцесс, флегмоны, холецистит, пиелит, цистит, остеомиелит, послеоперационные, раневые инфекции, инфицированные ожоги, бактериальный эндокардит, менингит, синусит).

Противопоказания. Гиперчувствительность, в т. ч. к другим β -лактамам антибиотикам.

С осторожностью. Аллергические реакции в анамнезе и/или бронхиальная астма, ХПН, энтероколит на фоне применения антибиотиков (в анамнезе), беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь, в/в, в/м.

Внутрь, за 1 ч до еды или через 2-3 ч после приема пищи. Разовая доза для взрослых и детей старше 6 лет — 0.25-0.5 г (до 1 г), суточная — 3 г. При тяжелом течении инфекций дозы увеличивают до 6-8 г/сут (суточную дозу делят на 4-6 приемов). Новорожденным и недоношенным детям — по 0.09-0.15 г/кг/сут, детям в возрасте до 3 мес — 0.2 г/кг/сут, от 3 мес до 2 лет — 1 г/сут, от 2 до 6 лет — 2 г/сут. Длительность лечения — 7-10 дней, при тяжелых заболеваниях — 2-3 нед и более.

В/м и в/в: новорожденным и недоношенным детям — 20-40 мг/кг/сут, детям в возрасте до 3 мес — 0.06-0.08 г/кг/сут, от 3 мес до 2 лет — 1 г/сут, от 2 до 6 лет — 2 г/сут, старше 6 лет и взрослым — 2-4 г/сут.

При приготовлении растворов для в/м инъекций во флакон с 0.25 г добавляют 1.5 мл, а с 0.5 г — 3 мл воды для инъекций.

При приготовлении растворов, предназначенных для в/в струйного введения, каждые 0.25-0.5 г растворяют в 5 мл воды для инъекций или 0.9 % раствора NaCl и вводят медленно, в течение 5-10 мин.

Для капельного введения оксациллина натриевую соль растворяют в 0.9 % растворе NaCl или в 5 % растворе декстрозы до концентрации 0.5-2 мг/мл и вводят в течение 1-2 ч со скоростью 60-100 кап/мин.

Продолжительность лечения обычно составляет 7-10 дней. При тяжелых формах заболевания (сепсис, септический эндокардит и др.) лечение может продолжаться 2-3 нед и более.

Побочные эффекты. Аллергические реакции (кожный зуд, крапивница, реже — ангионевротический отек, бронхоспазм, в редких случаях анафилактический шок, эозинофилия), диспепсия (тошнота, рвота, диарея); псевдомембранозный энтероколит, кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз; гепатотоксическое действие — чаще развивается при назначении в дозе выше 6 г/сут (гипертермия, тошнота, рвота, желтушность склер или кожи, повышение активности «печеночных» трансаминаз); гематурия, протеинурия, интерстициальный нефрит.

При в/в введении — тромбофлебит.

Взаимодействие. Повышает токсичность метотрексата (конкуренция за канальцевую секрецию); может потребоваться увеличение доз кальция фолината (антидот антагонистов фолиевой кислоты) и более длительное его применение.

Сочетание ампициллина или бензилпенициллина с оксациллином является рациональным, поскольку последний, угнетая активность пенициллиназы, уменьшает тем самым разрушение ампициллина и бензилпенициллина. Спектр действия при таком сочетании становится более широким.

Необходимо избегать совместного применения с другими ЛС, оказывающими гепатотоксическое действие.

Не рекомендуется назначать одновременно с бактериостатическими антибиотиками (снижение эффективности).

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию оксациллина в крови.

Антациды и слабительные ЛС уменьшают абсорбцию препарата из ЖКТ.

Особые указания. В период беременности и лактации назначают только по «жизненным» показаниям.

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Нецелесообразно применять при инфекциях, вызванных чувствительными к бензилпенициллину микроорганизмами.

☞ **ОКСИКОНАЗОЛ**

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Мифунгар крем.

Формы выпуска. *Наружно:* крем для наружного применения 10 мг/г.

Химическое название. (Z)-1-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)этанона 0-[(2,4-дихлорфенил)метил]оксим (в виде нитрата).

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство, оказывает также противомикробное действие. Нарушает синтез эргостерола — основного элемента клеточной мембраны гриба, увеличивает

проницаемость клеточной стенки, снижает ее барьерные функции; активен в отношении *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*.

Действует бактерицидно в отношении *Staphylococcus spp.* и *Corinebacterium*.

Фармакокинетика. Абсорбция — низкая (после аппликации 150 г крема в сыворотке крови не определяется). Через 5 ч после нанесения на кожу крема в дозе 2.5 мг/кв. см концентрация в эпидермисе — 16.2 мкмоль (в поверхностном роговом слое — 3.64 мкмоль, в более глубоких слоях — 1.29 мкмоль).

Выводится почками — 0.3 % дозы в течение 5 дней после однократного кожного применения крема.

Показания. Микоз стоп, ногтей, кожи (в т. ч. волосистой поверхности).

Противопоказания. Гиперчувствительность, детский возраст (до 6 лет), беременность, период лактации.

Режим дозирования. Наружно, наносят тонким слоем на пораженные участки 1 раз в сутки, на ночь. Длительность лечения: при микозах кожи — 2 нед, микозах стоп — 1 мес.

Для предупреждения рецидива рекомендуется продолжать лечение в течение 1-2 нед после полного выздоровления.

Побочные эффекты. Зуд, жжение, боль, раздражение, аллергический дерматит, фолликулит, гиперемия кожи, трещины, мацерация, кожная сыпь.

Особые указания. Следует избегать попадания на слизистые оболочки.

Без консультации врача не использовать с другими ЛС для местного применения.

☞ ОКСИТЕТРАЦИКЛИН

Фарм. группа: антибиотик-тетрациклин.

Синоним — Окситетрациклин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки покрытые оболочкой 100 тыс. ЕД.

Химическое название. [4S-(4альфа, 4а альфа, 5альфа, 5а альфа, 6бета, 12а альфа)] -4-(диметиламино)-1, 4, 4а, 5, 5а, 6, 11, 12а-октагидро-3, 5, 6, 10, 12, 12а-гексагидрокси-6-метил-1, 11-диоксо-2-нафтаценкарбоксаид.

Фармакологическое действие. Окситетрациклин проникает в микроорганизмы путем пассивной диффузии и активного транспорта, требующего энергетического обеспечения. В результате этого внутриклеточная концентрация препарата становится намного выше, чем внеклеточная. Внутри клетки окситетрациклин обратимо связывается с рецепторами 30S-субъединицы бактериальной рибосомы, блокируя связь аминоацил—тРНК с акцепторным участком рибосомально-матричного комплекса. Это предотвращает включение новых аминокислот в строящуюся пептидную цепь и нарушает синтез белка. Избирательность действия в отношении синтеза белка микроорганизмами объясняется низкой способностью клеток млекопитающих концентрировать тетрациклины.

Обладает широким спектром противомикробного действия, но в настоящее время многие бактерии приобрели к нему резистентность.

Активен в отношении *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* (включая штаммы, продуцирующие пеницилиназу), *Listeria spp.*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces israelii*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Bordetella pertussis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* (включая *Enterobacter aerogenes*), *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia pestis*, *Bartonella bacilliformis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio fetus*, *Rickettsia spp.*, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*

К окситетрациклину устойчивы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, большинство штаммов *Bacteroides spp.*, а также грибы и вирусы.

Фармакокинетика. Абсорбция — 58 %, снижается после приема пищи. $T_{C_{max}}$ — 2-4 ч. Связь с белками плазмы — 35 %. Быстро распределяется в большинстве жидкостей организма, включая желчь, секрет околоносовых пазух, плевральный выпот, синовиальную, асцитическую жидкости и жидкость десневых борозд (в 3-7 раз выше концентрации в плазме). Накапливается в костях, печени, селезенке, опухлях, зубах. Проникает через ГЭБ (особенно на фоне воспаления мозговых оболочек), создавая в СМЖ значительные концентрации, которые могут достигать 10-25 % от уровня в плазме. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Объем распределения — 0.9-1.9 л/кг.

Незначительно метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ — 6-10 ч, при анурии — 47-66 ч. Выводится почками, в меньших количествах — с желчью в кишечник, где происходит частичное обратное всасывание, что способствует длительной циркуляции активного вещества в организме (кишечно-печеночная циркуляция).

Показания. Инфекционные заболевания, вызванные чувствительной микрофлорой: пневмония и инфекции дыхательных путей, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, инфекции дыхательных путей, вызванные *Haemophilus influenzae* и *Klebsiella spp.*, бактериальные инфекции мочеполовых органов, инфекции кожи и мягких тканей, язвенно-некротический гингивостоматит, конъюнктивит, актиномикоз, кишечный амебиаз, сибирская язва, бруцеллез, Bartonеллез, шанкрод, неосложненная гонорея, паховая гранулема, венерическая лимфогранулема, листериоз, чума, пситтакоз, везикулезный риккетсиоз, пятнистая лихорадка Скалистых гор, сыпной тиф, возвратный тиф, сифилис, трахома, туляремия, фрамбезия.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (II-III триместр), детский возраст (до 8 лет), микозы.

С осторожностью. Печеночная и/или почечная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь: взрослым при инфекциях легкого течения — по 0.25 г 4 раза в сутки; при инфекциях среднетяжелого течения — по 0.5 г 4 раза в сутки.

Максимальная суточная доза — 4 г.

Бруцеллез — 0.5 г каждые 6 ч в течение 3 нед, одновременно с 1 г стрептомицина в/м каждые 12 ч в течение 1 нед и 1 раз в сутки в течение 2 нед.

Неосложненная гонорея — 0.5 г каждые 6 ч до общей дозы 9 г.

Сифилис — 0.5 г каждые 6 ч в течение 15 дней (ранний сифилис) или 30 дней (поздний сифилис).

Пациентам с почечной недостаточностью и/или нарушениями функции печени необходимо назначать меньшую дозу или увеличивать интервал между приемами.

Детям старше 8 лет — 6.25-12.5 мг/кг каждые 6 ч.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, снижение аппетита, боль в животе, диарея, глоссит, стоматит, проктит; аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, эозинофилия), ангионевротический отек, фотосенсибилизация; тромбоцитопения, гемолитическая анемия; повышение внутричерепного давления (рвота, головная боль, диплопия, отек соска зрительного нерва).

При длительном применении — повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, гипербилирубинемия, повышение концентрации мочевины; кандидоз; дефицит витаминов группы В, дефицит витамина К (гипопротромбинемия, склонность к кровотечениям), окрашивание эмали зубов.

Взаимодействие. Снижает эффективность бактерицидных антибиотиков, нарушающих синтез клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины).

Снижает эффективность эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов и увеличивает риск развития кровотечений «прорыва»; ретинол — риск развития повышения внутричерепного давления.

ЛС, содержащие Al^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe (в т. ч. антациды), колестирамин и колестипол ухудшают всасывание препарата.

Антикоагулянты повышают риск развития гипопротромбинемии.

Химотрипсин повышает концентрацию и продолжительность циркуляции.

Метоксифлюран может повышать нефротоксичность. Витамин А — при совместном применении может стимулировать развитие интракраниальной гипертензии.

Особые указания. Применение во второй половине беременности может вызвать замедление роста костей, пигментацию зубов, гипоплазию эмали у плода. Проявления фетотоксичности были отмечены в экспериментах.

Все тетрациклины образуют стойкие комплексы с Ca^{2+} в любой костнообразующей ткани. В связи с этим прием в период развития зубов может стать причиной долговременного окрашивания зубов в желто-серо-коричневый цвет, а также гипоплазии эмали.

Для профилактики гиповитаминоза следует назначать витамины группы В и К, пивные дрожжи.

В связи с возможным развитием фотосенсибилизации необходимо ограничение инсоляции.

При длительном использовании необходим периодический контроль за функцией почек, печени, органов кроветворения.

Может маскировать проявления сифилиса, в связи с чем, при возможности смешанной инфекции, необходимо ежемесячное проведение серологического анализа на протяжении 4 мес.

☐ **ОКСИТЕТРАЦИКЛИН + ГИДРОКОРТИЗОН**

Фарм. группа: антибиотик-тетрациклин + глюкокортикостероид.

Синонимы: Гиоксизон; Оксизон; Оксикорт.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения;

Местно: аэрозоль для местного применения.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, угнетает развитие воспалительных реакций кожи, особенно аллергического происхождения, осложненных бактериальной инфекцией, в результате суммарного действия компонентов, входящих в состав препарата.

Окситетрациклин — антибиотик из группы тетрациклинов, оказывает бактериостатическое действие. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, *Rickettsia spp.*, *Treponema spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*

Гидрокортизон — ГКС, оказывает противовоспалительный, противоаллергический, антиэкссудативный и противозудный эффекты. Тормозит фагоцитоз. Уменьшает образование арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных оболочек за счет угнетения активности фосфолипазы А₂. Угнетает высвобождение интерлейкинов и других цитокинов, обладающих противовоспалительным действием; тормозит освобождение гистамина и возникновение местных аллергических реакций. Снижает синтез белков и отложение коллагена в коже, препятствует развитию соединительной ткани, ослабляет пролиферативные процессы.

В аэрозоле по сравнению с мазью обладает более высокой способностью к абсорбции, а также подсушивающим действием, не затрудняя при этом газового тканевого обмена. Быстрое испарение вызывает дополнительный анестезирующий и охлаждающий эффект.

Показания. Дерматит новорожденных (буллезный и эксфолиативный), инфицированная опрелость, фолликулиты, фурункулез, карбункул, импетиго, рожистое воспаление; инфицированные экземы и раны, эрозии; крапивница новорожденного; простой и аллергический дерматит, себорея; «солнечные» эритематозные высыпания; мультиформная экссудативная эритема; укусы насекомых; аллергические и гнойные заболевания наружного слухового прохода; варикозные язвы голени, ожоги, отморожения.

Противопоказания. Гиперчувствительность, туберкулез кожи, опухоль кожи, предраковые состояния, микоз, вирусные заболевания кожи (герпес, ветряная оспа); беременность, период лактации (при применении на обширных очагах поражения).

Режим дозирования. Наносят тонким слоем 0.5-1 г 1-3 раза в сутки на пораженные участки или на стерильную марлю, которой прикрывают кожу, перевязав бинтом. Аэрозоль распыляют несколько раз в сутки с расстояния 15-20 см в течение 1-3 с, держа флакон вертикально. Для лечения гинекологических заболеваний мазь вводят во влагалище в тампоне. Длительность лечения индивидуальна.

Побочные эффекты. Раздражение кожи, зуд, сыпь; суперинфекция, аллергические реакции. При применении на коже лица: телеангиэктазии, атрофия подкожной клетчатки в области рта. При длительном применении и/или нанесении на большие поверхности — системные побочные эффекты ГКС.

Особые указания. Во время лечения ГКС не следует проводить вакцинацию против оспы и планировать другие виды иммунизации во время лечения (в связи с иммунодепрессивным эффектом ГКС).

При необходимости применения препарата на коже лица лечение должно быть коротким из-за повышенного всасывания и возможности появления побочного действия.

Аэрозоль особенно эффективен при острых воспалениях с экссудацией, распространенных кожных поражениях, а также в случае непереносимости компонентов мази.

Аэрозоль не вдыхать и не допускать попадания в глаза.

Флакон защищать от нагревания.

☞ **ОКСИТЕТРАЦИКЛИН + ЭРИТРОМИЦИН&**

Фарм. группа: антибиотик комбинированный.

Синоним — Эрициклин.

Формы выпуска. *Внутрь*: капсулы 250 мг.

Фармакологическое действие. Комбинированный противомикробный препарат.

Показания. Пневмония, бронхит, тонзиллит, холецистит, инфекции мочевыводящих путей, раневые инфекции, дизентерия, пиодермия и др.

Противопоказания. Гиперчувствительность, грибковые заболевания, нарушения функции печени, беременность.

Режим дозирования. Внутрь, через $1/2$ ч после еды, по 1 капсуле каждые 4-6 ч. Высшая суточная доза — 2 г (8 капсул). Курс — 7-10 дней и более.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, желтуха, аллергические реакции.

☞ **ОКСИХИНОЛИН**

Фарм. группа: противомикробное средство — оксихинолин.

Синонимы: Хинозив.

Формы выпуска. *Наружно*: пластырь.

Химическое название. 8-хинолинол.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство, оказывает также сперматоцидное действие. При аппликации на кожу обеспечивается длительное противогрибковое действие (96 ч) на кожной поверхности. Активен в отношении различных видов дерматофитов (рода трихофитон, микроспорум, дрожжеподобных грибов, грибов рода пенициллиум и аспергиллос и другими возбудителями). Относительно малотоксичен; не оказывает местного раздражающего действия и не инактивируется белками тканей.

Показания. Дезинфекция рук; обработка ран, язв; микоз, обусловленный действием различных видов дерматофитов.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Для дезинфекции рук, промывания ран, язв, спринцеваний — в разведении 1:1000, 1:2000. При микозах — наружно, в виде аппликаций на пораженные участки кожи и ногтевые ложа после удаления ногтевых пластинок. Пластырь нужного размера и формы прикладывают липкой поверхностью на кожу или ногтевые ложа, предварительно слегка смоченные водой, прижимают для обеспечения контакта всей площади пластыря с пораженным участком. Длительность разовой аппликации — не более 4 сут, затем пластырь меняют, проводя в перерыве между аппликациями гигиенические процедуры. После третьей аппликации (через 12 дней) больным проводят чистку роговых наслоений при помощи мыльно-содовой ванны. Лечение проводят под контролем роста ногтевой пластинки и микроскопического исследования на грибы до получения не менее 3 отрицательных анализов с интервалом 1 мес. Продолжительность лечения зависит от сроков отрастания здоровых ногтевых пластинок и составляет от 3 до 10-12 мес.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Особые указания. Для обработки хирургического инструмента непригоден, так как взаимодействует с металлом.

▣ **ОКСОЛИНОВАЯ КИСЛОТА**

Фарм. группа: противомикробное средство — хинолон.

Синоним — Диоксацин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 250 мг.

Химическое название. 5-Этил-5, 8-дигидро-8-оксо-1, 3-диоксо-1,4, 5-g] хиолин-7-карбоновая кислота.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство из группы хинолонов. Подавляя активность фермента ДНК-гиразы, нарушает процесс репликации ДНК.

Действует преимущественно в отношении грамотрицательных бактерий (*Proteus*, *Escherichia coli* и др.). Активен в отношении грамотрицательных бактерий (*Staphylococcus aureus*). Может применяться при инфекциях, вызванных микроорганизмами, устойчивыми к действию других химиотерапевтических ЛС (за исключением хинолонов — перекрестная устойчивость).

Фармакокинетика. Абсорбция в ЖКТ — быстрая; выводится почками в неизменном виде. При ХПН может кумулироваться.

Показания. Цистит, пиелонефрит, пиелит, бактериурия, простатит; профилактика инфекций при инструментальных исследованиях (катетеризация, цистоскопия).

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, период лактации, эпилепсия, печеночная и/или почечная недостаточность, детский возраст (до 2 лет).

С осторожностью. Заболевания ЦНС, пожилой возраст.

Режим дозирования. Внутрь, после еды. Взрослым и детям старше 12 лет — по 0.5 г 3 раза в сутки, при тяжелом течении инфекций — 1 г 4 раза в сутки; детям от 2 до 12 лет — по 0.25 мг 3 раза в сутки; от 3 мес до 2 лет — только в жизненно важных случаях, в дозе 25 мг/кг/сут, разделить на 3-4 приема. Курс лечения — от 7-10 дней до 2-4 нед.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, изжога, гастралгия, холестаза, диарея; аллергические реакции (кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, эозинофилия); сонливость, бессонница, слабость, головная боль, головокружение, повышенная возбудимость; расстройство зрения; тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лейкопения, фотосенсибилизация.

Взаимодействие. Не рекомендуется назначать одновременно с противоэпилептическими, антикоагулянтными и пероральными гипогликемическими ЛС, так как нарушается их инаktivация в печени. Фуросемид повышает активность оксолиновой кислоты при инфекциях мочевыводящих путей.

▣ **ОКИЛЦИКЛОПРОПАНКАРБОНОВАЯ КИСЛОТА&**

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Октицил.

Формы выпуска. *Наружно*: мазь для наружного применения 1 %, раствор для наружного применения 1 %.

Химическое название. 2-октилциклопропанкарбоновая кислота.

Фармакологическое действие. Оказывает фунгицидное и фунгистатическое действие.

Показания. Эпидермофития, паховая руброфития, микозы стоп, отрубевидный лишай, эритразма.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Наружно. Наносят на пораженный участок кожи 2 раза в день. При хорошей переносимости курс лечения про-

должается 4-8 нед. Дисгидротическая форма эпидермофитии требует предварительного применения ЛС для снятия острых явлений воспаления (примочки, водные взвеси), после исчезновения которых, наряду с мазью октилциклопропанкарбонной кислоты, применяют 1 % спиртовой раствор, смазывая пораженные участки кожи 2 раза в день. Утром пораженные участки протирают спиртовым раствором, на ночь — смазывают мазью с наложением повязки.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Особые указания. При хранении раствора иногда выпадают кристаллы, легко растворяющиеся при слабом нагревании.

▣ ОЛЕАНДОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-макролид.

Синоним — Олеандомицин.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки покрытые оболочкой 125 тыс. ЕД.

Химическое название. [3R-(3R*, 5R*, 6S*, 7R*, 8R*, 11R*, 12R*, 13R*, 14S*, 15S**)] -12-[(2, 6-дидезокси-3-0-метил-альфа-L-арабиногексопиранозил)окси] -6-гидрокси-5, 7, 8, 11, 13, 15-гексаметил-14-[[3, 4, 6-тридезокси-3-(диметиламино)-бета-D-ксилогексопиранозил]окси] -1, 9-диоксаспиро[2,13]гексаде.

Фармакологическое действие. Антибактериальное средство из группы макролидов. Оказывает бактериостатическое действие, максимально выраженное в щелочной среде. Олеандомицин нарушает синтез белка на уровне 50S-единицы рибосом, в результате развивается торможение реакции транслокации аминокислотного радикала и образования инициаторных комплексов. Спектр действия включает как грамположительные: *Staphylococcus spp.*, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу; *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*), так и грамотрицательные микроорганизмы: *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Brucella spp.*, *Legionella spp.*, *Bacillus anthracis*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Treponema spp.*, *Rickettsia spp.*

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая, легко проникает в органы и биологические жидкости организма. $T_{C_{max}}$ — 1-3 ч, терапевтическая концентрация поддерживается в крови в течение 4-5 ч, а при повторных введениях — до 8 ч. Выводится почками и с желчью. Не обладает кумулятивными свойствами.

Показания. Бактериальные инфекции: пневмония, скарлатина, дифтерия, коклюш, трахеита, бруцеллез, тонзиллит, отит, синусит, ларингит, гнойный холецистит, флегмона, остеомиелит; стафилококковый, стрептококковый и пневмококковый сепсис и другие заболевания, вызванные чувствительными возбудителями.

Противопоказания. Гиперчувствительность, желтуха (в анамнезе), печеночная недостаточность.

С осторожностью. Беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь, после еды, по 0.25-0.5 г/сут в 4-6 приемов. Высшая суточная доза для взрослых — 2 г. Суточная доза для детей в возрасте до 3 лет — 0.02 г/кг; от 3 до 6 лет — 0.25-0.5 г; от 6 до 14 лет — 0.5-1 г; старше 14 лет — 1.0-1.5 г/сут. Курс лечения — 5-7 дней.

Побочные эффекты. Аллергические реакции (кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек), тошнота, рвота, диарея, нарушения функции печени.

Взаимодействие. Рекомендуется сочетание с новобиоцином, тетрациклином, хлорамфениколом и нитрофуранами.

Допустимо сочетание с аминогликозидами, леворином, нистатином, сульфаниламидами.

Особые указания. Является устаревшим макролидом и практически не применяется в настоящее время.

▣ ОЛЕАНДОМИЦИН + ТЕТРАЦИКЛИН&

Фарм. группа: антибиотик комбинированный (антибиотики: макролид + тетрациклин).

Синоним — Олететрин.

Формы выпуска. *Внутрь:* капсулы 250 тыс. ЕД, таблетки покрытые оболочкой 125, 250 тыс. ЕД.

Фармакологическое действие. Комбинированное антибактериальное средство широкого спектра действия, бактериостатик. Тетрациклин активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а наличие в препарате олеандомицина определяет его высокую активность в отношении ряда грамположительных кокков, в т. ч. *Staphylococcus spp.*, резистентных к бензилпенициллину, тетрациклину и другим антибиотикам. К преимуществам относится также значительно более медленное развитие устойчивости микроорганизмов к комбинации, чем к каждому из них в отдельности.

Показания. Пневмония; фарингит, тонзиллит, синусит, бронхоэктатическая болезнь, средний отит, бронхит, холецистит, пиелонефрит, цистит, эндометрит, простатит, рожистое воспаление, гнойный менингит, инфекции мочеполовых органов, гонорея, туляремия, бруцеллез, гнойные инфекции кожи и мягких тканей, остеомиелит и др., вызванные чувствительными к компонентам препарата микроорганизмами.

Противопоказания. Гиперчувствительность; беременность; печеночная и/или почечная недостаточность; лейкопения; микозы; детский возраст (до 8 лет).

Режим дозирования. Внутрь, взрослым — по 0.25 г 4 раза в сутки; максимальная суточная доза — 2 г. Детям старше 8 лет — в суточной дозе 20-30 мг/кг; кратность приема — 4 раза.

В/м, суточная доза для взрослых — 0.2-0.3 г; кратность введения — 2-3 раза. Для детей старше 8 лет суточная доза составляет 10-20 мг/кг. В/в струйно, взрослым — 0.2-0.3 г в дистиллированной или бидистиллированной воде; скорость введения — 2 мл/мин. В/в капельно — 0.1 % раствор в 0.9 % растворе NaCl или в 5 % растворе декстрозы со скоростью 60 кап/мин. Курс лечения составляет 5-10 дней, в зависимости от тяжести заболевания.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, снижение аппетита, боль в животе, запоры или диарея, дисфагия, глоссит, эзофагит, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, эозинофилия).

При длительном применении: кандидоз, кишечный дисбактериоз, развитие в организме дефицита витаминов группы В и К, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гиперкреатининемия, азотемия; гипербилирубинемия, фотосенсибилизация.

Взаимодействие. ЛС и пищевые продукты, содержащие Ca^{2+} , Al^{3+} и/или Mg^{2+} , Fe (антациды, препараты Fe, молоко и молочные продукты), снижают абсорбцию.

Особые указания. Назначение в период развития зубов может стать причиной необратимого изменения их цвета.

☞ Оливомицин

Фарм. группа: противоопухолевое средство — антибиотик.

Состав: оливомицин натрия.

Формы выпуска. **Парентерально:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг.

Фармакологическое действие. Противоопухолевое средство — антибиотик, продуцируемый лучистым грибом *Actinomyces olivoreticuli*. Избирательно подавляет ДНК-зависимый синтез РНК.

Показания. Опухоли яичка (семинома, эмбриональный рак, тератобластома в стадии метастазирования), хориоэпителиома матки, рак шейки матки, ретикулосаркома с поражением периферических лимфатических узлов, лимфоэпителиома.

Противопоказания. Гиперчувствительность, кахексия, терминальная стадия раковых заболеваний, декомпенсированные заболевания ССС.

Режим дозирования. Взрослым начальная доза — 5 мг в/в; дозу постепенно увеличивают до 15 мг (0.25 мг/кг). Курс лечения — 150-300 мг. Детям начальная доза — 0.1 мг/кг, с увеличением до 0.2-0.25 мг/кг.

Побочные эффекты. Гипертермия, тошнота, рвота, снижение аппетита, грибковые поражения слизистых оболочек. Кардиотоксичность.

Особые указания. Не рекомендуется п/к и в/м введение из-за возможного образования инфильтратов и некроза тканей. Для предупреждения диспептических явлений рекомендуется давать до введения димедрол (или другой антигистаминный препарат), а после введения — хлорпромазин (25 мг внутрь). Во время лечения необходимо следить за состоянием ССС и картиной крови.

☞ ОМОКОНАЗОЛ

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Микогал.

Формы выпуска. **Наружно:** крем для наружного применения 1 %;

Вагинально: суппозитории вагинальные 0.9 г, 150, 300 мг.

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство, производное имидазола. Механизм действия связан с блокированием биосинтетических процессов. Действует фунгистатически в отношении дрожжевых грибов (*Candida albicans*, *Candida glabrata* и других видов *Candida*), дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Ephidermophyton spp.*, *Microsporum spp.*), *Pityrosporum orbiculare*, *Pityrosporum ovale*, *Aspergillus spp.*

Эффективен в отношении некоторых грамположительных бактерий.

Фармакокинетика. При применении вагинальной свечи 150 мг 1 раз в день в течение 6 дней при измерении плазменной концентрации после 1, 3 и 6-го дня лечения уровень выявления препарата — 25 нг/мл, что соответствует всасыванию примерно 2-3 %.

При применении повышенных доз возможна кумуляция; степень всасывания при воспалении слизистой оболочки может возрастать.

Показания. Кандидозный вульвовагинит (в т. ч. в период беременности).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

С осторожностью. Беременность (I триместр), период лактации.

Режим дозирования. Интравагинально, свечи по 150 мг — в течение 6 дней вечером, перед сном; свечи по 300 мг — в течение 3 дней, свечи по 900 мг — однократно.

Побочные эффекты. Местные реакции (жжение, зуд); аллергические реакции.

Особые указания. Необходимо строго соблюдать рекомендованную продолжительность лечения.

Не применять в менструальный период.

Жирные компоненты вагинальных свечей изменяют качество презервативов, поэтому следует избегать их одновременного применения.

Для мытья тела следует пользоваться нейтральным или слабощелочным мылом. В период лечения нижнее белье, полотенце и губку для мытья следует дезинфицировать и менять ежедневно.

В случае поражения грибами половых губ и прилегающих участков кожи рекомендуется дополнительно применять антифунгальный крем.

▣ ОПИНИАЗИД

Фарм. группа: противотуберкулезное средство.

Синоним — Салюзид.

Формы выпуска. *Парентерально:* раствор для инъекций 50 мг/мл.

Химическое название. 2-Карбокси-3, 4-диметоксибензаль-изоникотиноилгидразон.

Фармакологическое действие. Противотуберкулезное средство, производное ГИНК. Эффективен в отношении микобактерий, расположенных как внутри клетки, так и вне ее, подавляет синтез белка в микобактериях, а также повреждает их клеточную мембрану.

Показания. Туберкулез (различные формы и локализации).

Противопоказания. Гиперчувствительность, эпилепсия, склонность к эпилептическим припадкам, полиомиелит (в анамнезе), печеночная и/или почечная недостаточность, выраженный атеросклероз.

Режим дозирования. П/к, в/м, в/в, интраокулярно, в полости.

П/к и в/м, по 0.5-1 г (суточная доза может быть доведена до 2 г), в/в медленно — по 0.5 г; в спинномозговой канал — по 0.09-0.12 г; а также в виде аэрозоля интратрахеально и интрабронхиально, по 2-3 мл на ингаляцию.

Побочные эффекты. Головная боль, головокружение, тошнота, рвота, загрудинная боль, аллергические реакции, бессонница, психозы, судороги, периферический неврит, лекарственный гепатит.

Особые указания. Необходим контроль глазного дна и периферических нервов.

▣ ОРНИДАЗОЛ

Фарм. группа: противопротозойное средство.

Синонимы: Гайро; Тиберал.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки покрытые оболочкой 0.5 г.

Химическое название. альфа-(хлорметил)-2-метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-этанол.

Фармакологическое действие. Противопротозойное средство. Активен в отношении трихомонад, лямблий, дизентерийной амебы, некоторых анаэробных микроорганизмов (бактероиды, фузобактерии, некоторые штаммы клостридий, анаэробные кокки).

Фармакокинетика. Абсорбция из ЖКТ — высокая. Биодоступность — 90 %. $T_{C_{max}}$ — 1-2 ч. Связь с белками плазмы — не менее 15 %. Проникает через ГЭБ. $T_{1/2}$ — около 13 ч. Выводится в виде метаболитов почками (60-70 %) и с каловыми массами (20-25 %), около 5 % дозы выводится в неизменном виде.

Показания. Трихомониаз; амебиаз: амёбная дизентерия, внекишечный амёбиаз (в т. ч. амёбный абсцесс печени); лямблиоз; профилактика инфекций, вызванных анаэробными бактериями, при операциях на ободочной кишке и в гинекологии.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (I триместр), период лактации, заболевания ЦНС.

Режим дозирования. При трихомониазе: взрослые — 0.5 г 2 раза в сутки в течение 5 дней. Детям — в однократной дозе, из расчета 25 мг/кг.

При амёбной дизентерии взрослым и детям с массой тела свыше 35 кг — 1.5 г 1 раз в сутки, при массе тела свыше 60 кг — 2 г/сут. Детям с массой тела менее 35 кг — 40 мг/кг/сут. Курс — 3 дня.

Для лечения других форм амёбиаза: взрослым и детям старше 12 лет — по 0.5 г внутрь, утром и вечером в течение 5-10 дней. Разовые дозы для детей: в возрасте 7-12 лет — 0.375 г; 1-6 лет — 0.25 г; до 1 года — 0.125 г; кратность назначения — 2 раза в сутки (утром и вечером); продолжительность лечения — 5-10 дней.

При лямблиозе: взрослым и детям с массой тела свыше 35 кг — внутрь, по 1.5 г 1 раз в сутки; детям с массой тела до 35 кг — по 40 мг/кг/сут. Продолжительность лечения — 1-2 дня.

Профилактика инфекций, вызванных анаэробными бактериями, — 0.5-1 г перед операцией, после операции — 0.5 г 2 раза в сутки в течение 3-5 дней.

Побочные эффекты. Головная боль, головокружение, нарушение сознания, тремор, ригидность, дискоординация движений, судороги, сенсорная или смешанная периферическая невропатия, тошнота, рвота, диарея.

Передозировка. Симптомы: эпилептиформные судороги, депрессия, периферический неврит.

Лечение: симптоматическое (диазепам — при судорогах).

Взаимодействие. Усиливает эффект антикоагулянтов кумаринового ряда, удлиняет миорелаксирующее действие векурония бромидна.

Совместим с этанолом (не ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу) в отличие от других имидазольных производных (метронидазол).

Особые указания. При лечении трихомониаза следует проводить одновременное лечение половых партнеров.

☞ ОФЛОКСАЦИН

Фарм. группа: противомикробное средство — фторхинолон.

Синонимы: Веро-Офлоксацин; Заноцин; Заноцин ОД; Офло; Офлоксацин; Офлоксацин-ICN; Офлоксацин-АКОС; Офлоксацин-ФПО; Офлоксин 200; Офломак; Таривид; Тариферид; Тарицин.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки покрытые оболочкой 100, 200, 400 мг, таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой 0.8 г, 400 мг;

Парентерально: раствор для инфузий 0.2 %, 2 мг/мл, 200 мг.

Химическое название. (±)-9-фтор-2, 3-дигидро-3-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиридо [1, 2, 3, -de] -1, 4-бензоксазин -6-карбоновая кислота.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов, действует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию и, таким образом, стабильность ДНК бактерий (дестабилизация цепей ДНК приводит к их гибели). Оказывает бактерицидный эффект.

Активен в отношении микроорганизмов, продуцирующих β -лактамазы и быстрорастущих атипичных микобактерий. Чувствительные: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella* spp. (включая *Klebsiella pneumoniae*), *Enterobacter* spp., *Hafnia*, *Proteus* spp. (включая *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* — индолположительные и индолотрицательные), *Salmonella* spp., *Shigella* spp. (включая *Shigella sonnei*), *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas aeruginosa*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Haemophilus ducreyi*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella pertussis*, *Moraxella catarrhalis*, *Propionibacterium acne*, *Brucella* spp.

Различной чувствительностью к препарату обладают: *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *pneumoniae* и *viridans*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium* spp., *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes*, *Gardnerella vaginalis*.

В большинстве случаев нечувствительны: *Nocardia asteroides*, анаэробные бактерии (например, *Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Eubacter* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium difficile*). Не действует на *Treponema pallidum*.

Фармакокинетика. Абсорбция после приема внутрь быстрая и полная (95 %). Биодоступность — свыше 96 %, связь с белками плазмы — 25 %, TC_{max} при пероральном приеме — 1-2 ч, C_{max} после приема в дозе 100, 300, 600 мг составляет 1, 3, 4 и 6.9 мг/л соответственно и зависит от дозы: после однократного приема 200 и 400 мг она составляет 2.5 и 5 мкг/мл соответственно. Пища может замедлять всасывание, но не оказывает существенного влияния на биодоступность.

Кажущийся объем распределения — 100 л. Распределение: клетки (лейкоциты, альвеолярные макрофаги), кожа, мягкие ткани, кости, органы брюшной полости и малого таза, дыхательная система, моча, слюна, желчь, секрет предстательной железы; хорошо проникает через ГЭБ, плацентарный барьер, секретируется с материнским молоком. Проникает в СМЖ (14-60 %).

Метаболизируется в печени (около 5 %) с образованием N-оксид офлоксацина и диметилфloxацина. $T_{1/2}$ — 4.5-7 ч (независимо от дозы). Выводится почками — 75-90 % (в неизменном виде), около 4 % — с желчью. Внепочечный клиренс — менее 20 %.

После однократного применения в дозе 200 мг в моче обнаруживается в течение 20-24 ч. При почечной/печеночной недостаточности выведение может замедляться. Не кумулирует. При гемодиализе удаляется 10-30 % препарата.

Показания. Инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония), ЛОР-органов (синусит, фарингит, средний отит, ларингит, трахеит), кожи, мягких тканей, костей, суставов, инфекционно-воспалительные заболевания брюшной полости и желчевыводящих путей (за исключением бактериального энтерита), почек (пиелонефрит), мочевыводящих путей (цистит, уретрит), органов малого таза (эндометрит;

сальпингит, оофорит, цервицит, параметрит, простатит), половых органов (кольпит, орхит, эпидидимит), гонорея, хламидиоз; сепсис (только для в/в введения), менингит; профилактика инфекций у больных с нарушением иммунного статуса (в т. ч. при нейтропении).

Противопоказания. Гиперчувствительность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, эпилепсия (в т. ч. в анамнезе), снижение судорожного порога (в т. ч. после ЧМТ, инсульта или воспалительных процессов в ЦНС); возраст до 18 лет (пока не завершен рост скелета), беременность, период лактации.

С осторожностью. Атеросклероз сосудов головного мозга, нарушения мозгового кровообращения (в анамнезе), ХПН, органические поражения ЦНС.

Режим дозирования. Внутрь, в/в. Дозы подбираются индивидуально в зависимости от локализации, тяжести течения инфекции, чувствительности микроорганизмов, а также общего состояния больного и функции печени и почек.

В/в введение начинают с однократной дозы 200 мг, которую вводят капельно, медленно в течение 30-60 мин. При улучшении состояния больного переводят на пероральный прием препарата в той же суточной дозе.

В/в: инфекции мочевыводящих путей — 100 мг 1-2 раза в сутки, инфекции почек и половых органов — от 100 мг 2 раза в сутки до 200 мг 2 раза в сутки, инфекции дыхательных путей, а также ЛОР-органов, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, инфекции брюшной полости, бактериальный энтерит, септические инфекции — 200 мг 2 раза в сутки. При необходимости дозу увеличивают до 400 мг 2 раза в сутки.

Для профилактики инфекций у больных с выраженным снижением иммунитета — по 400-600 мг/сут.

При необходимости в/в капельно — 200 мг в 5 % растворе декстрозы. Длительность инфузии — 30 мин. Следует использовать только свежеприготовленные растворы.

Внутрь: взрослым — по 200-800 мг/сут, курс лечения — 7-10 дней, кратность применения — 2 раза в день. Дозу до 400 мг/сут можно назначать в 1 прием, предпочтительно утром. При гонорее — 400 мг однократно.

У пациентов с нарушениями функции почек (при КК 50-20 мл/мин) разовая доза должна составлять 50 % от средней дозы при кратности назначения 2 раза в сутки, или полную разовую дозу вводят 1 раз в сутки. При КК менее 20 мл/мин разовая доза — 200 мг, затем — по 100 мг/сут через день.

При гемодиализе и перитонеальном диализе — по 100 мг каждые 24 ч. Максимальная суточная доза при печеночной недостаточности — 400 мг/сут.

Таблетки принимают целиком, запивая водой, до или во время еды. Длительность лечения определяется чувствительностью возбудителя и клинической картиной; лечение следует продолжать еще минимум 3 дня после исчезновения симптомов заболевания и полной нормализации температуры тела. При лечении сальмонеллез курс лечения — 7-8 дней, при неосложненных инфекциях нижних мочевыводящих путей курс лечения — 3-5 дней.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: гастралгия, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, боль в животе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипер-

билирубинемия, холестатическая желтуха, псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, неуверенность движений, тремор, судороги, онемение и парестезии конечностей, интенсивные сновидения, «кошмарные» сновидения, психотические реакции, тревожность, состояние возбуждения, фобии, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, повышение внутричерепного давления.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: тендинит, миалгии, артралгии, тендосиновит, разрыв сухожилия.

Со стороны органов чувств: нарушение цветовосприятия, диплопия, нарушения вкуса, обоняния, слуха и равновесия.

Со стороны ССС: тахикардия, снижение АД, коллапс (при в/в введении; при резком снижении АД введение прекращают).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, аллергический пневмонит, аллергический нефрит, эозинофилия, лихорадка, ангионевротический отек, бронхоспазм; мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона) и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), фотосенсибилизация, васкулит, анафилактический шок.

Со стороны кожных покровов: точечные кровоизлияния (петехии), буллезный геморрагический дерматит, папулезная сыпь с коркой, свидетельствующие о поражении сосудов (васкулит).

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, гемолитическая и апластическая анемия.

Со стороны мочевыделительной системы: острый интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины.

Прочие: дисбактериоз кишечника, суперинфекция, гипогликемия (у больных сахарным диабетом), вагинит.

Местные реакции: боль, гиперемия в месте введения, тромбоз (при в/в введении).

Передозировка. Симптомы: головокружение, спутанность сознания, заторможенность, дезориентация, сонливость, рвота.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия.

Взаимодействие. Снижает клиренс теофиллина на 25 % (при одновременном применении следует уменьшать дозу теофиллина).

Увеличивает концентрацию глибенкламида в плазме.

Циметидин, фуросемид, метотрексат и ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию офлоксацина в плазме.

При одновременном приеме с антагонистами витамина К необходимо осуществлять контроль свертывающей системы крови.

При назначении с НПВП, производными нитроимидазола и метилксантинов повышается риск развития нейротоксических эффектов.

При одновременном назначении с ГКС повышается риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых людей.

При назначении с ЛС, ощелачивающими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия гидрокарбонат), увеличивается риск кристаллурии и нефротоксических эффектов.

Совместим со следующими инфузионными растворами: 0,9 % раствором NaCl, раствором Рингера, 5 % раствором фруктозы, 5 % раствором декстрозы.

Не смешивать с теларином (риск преципитации).

Пищевые продукты, антациды, содержащие Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} или соли Fe, снижают всасывание офлоксацина, образуя нерастворимые комплексы (интервал времени между назначением этих ЛС должен быть не менее 2 ч).

Особые указания. Не является препаратом выбора при пневмонии, вызываемой пневмококками. Не показан при лечении острого тонзиллита.

Не рекомендуется применять больше 2 мес, подвергаться воздействию солнечных лучей, облучению УФ-лучами (ртутно-кварцевые лампы, солярий).

В случае возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС, аллергических реакций, псевдомембранозного колита необходима отмена препарата. При псевдомембранозном колите, подтвержденном колоноскопически и/или гистологически, показано пероральное назначение ванкомицина и метронидазола.

Редко возникающий тендинит может приводить к разрыву сухожилий (преимущественно ахиллова сухожилия), особенно у пожилых пациентов. В случае возникновения признаков тендинита необходимо немедленно прекратить лечение, произвести иммобилизацию ахиллова сухожилия и проконсультироваться у ортопеда.

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нельзя употреблять этанол.

При применении препарата женщинам не рекомендуется использовать гигиенические тампоны в связи с повышенным риском развития молочницы.

На фоне лечения возможно ухудшение течения миастении, учащение приступов порфирии у предрасположенных больных.

Может приводить к ложноотрицательным результатам при бактериологической диагностике туберкулеза (препятствует выделению *Mycobacterium tuberculosis*).

У больных с нарушениями функции печени или почек необходим контроль концентрации офлоксацина в плазме. При тяжелой почечной и печеночной недостаточности повышается риск развития токсических эффектов (требуется снижающая коррекция дозы).

У детей применяется только при угрозе жизни, с учетом предполагаемой клинической эффективности и потенциального риска развития побочных эффектов, когда невозможно применить другие, менее токсичные ЛС. Средняя суточная доза в этом случае — 7.5 мг/кг, максимальная — 15 мг/кг.

☞ ОФЛОКСАЦИН + ЛИДОКАИН&

Фарм. группа: противомикробное средство — фторхинолон.

Синоним — Офлокаин-Дарница.

Формы выпуска. *Наружно*: мазь для наружного применения.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав.

Офлоксацин — противомикробное средство широкого спектра действия из группы фторхинолонов; действует на ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию и стабильность бактериальной ДНК; оказывает бактерицидный эффект. Обладает широким спектром действия, оказывает антибактериальное действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (включая аэробы и

анаэробы), спорообразующую и неспорообразующую микрофлору в виде монокультур и микробных ассоциаций (включая госпитальные штаммы с полирезистентностью к антибиотикам).

Лидокаин оказывает местноанестезирующее действие вследствие блокады Na^+ каналов, что препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нейронов и проведению импульсов по нервным волокнам. При местном применении расширяет сосуды, не оказывает местнораздражающего действия, снижает интенсивность воспалительного процесса в ране (в т. ч. выраженность экссудативной фазы).

Показания. Инфицированные раны различной локализации и генеза в I фазе раневого процесса (ампутационные культы конечностей, пролежни, трофические язвы, инфицированные ожоги II-IV ст., послеоперационные раны и свищи, абсцессы и флегмоны челюстно-лицевой области и др.), гнойно-воспалительные заболевания кожи.

Профилактика гнойных осложнений в хирургии и травматологии.

Противопоказания. Гиперчувствительность, II фаза раневого процесса (при отсутствии обильного гнойного отделяемого, отчеливмом роте грануляций и краевого эпителия).

Режим дозирования. Наружно, 1-2 раза в день в течение 1-2 нед. После стандартной обработки ран и ожогов мазь наносят непосредственно на раневую поверхность тонким слоем (после чего накладывают стерильную марлевую повязку) или на марлевую повязку с последующей аппликацией на очаг поражения. Тампонами, пропитанными мазью, рыхло заполняют полости гнойных ран после их хирургической обработки, а марлевые турунды с мазью вводят в свищевые ходы.

При лечении гнойных ран мазь применяют 1 раз в сутки, при лечении ожогов — ежедневно или 2-3 раза в неделю в зависимости от количества гнойного отделяемого. Максимальная суточная доза не должна превышать 40 г. Продолжительность лечения зависит от динамики очищения ран от гнойного экссудата и сроков купирования воспалительного процесса.

Побочные эффекты. При аппликации мази на ожоговую поверхность возможно появление чувства жжения (обычно проходит самостоятельно в течение нескольких минут и не требует отмены препарата).

▣ ПЕФЛОКСАЦИН

Фарм. группа: противомикробное средство — фторхинолон.

Синонимы: Абактал; Пелокс-400; Пefлацине; Пefлоксацин; Пefлоксацин-АКОС; Юникпef.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки покрытые оболочкой 200, 400 мг;

Парентерально: концентрат для приготовления раствора для инфузий 400 мг, раствор для инфузий 4 мг/мл, 400 мг, раствор для инъекций 400 мг.

Химическое название. 1-Этил-6-фтор-1, 4-дигидро-7-(4-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота (в виде мезилата).

Фармакологическое действие. Противомикробное средство из группы фторхинолонов. Оказывает бактерицидное действие, блокирует ДНК-гиразу.

В отношении грамотрицательных штаммов эффективно действует как на делящиеся клетки, так и клетки в стадии покоя; в случае грамположительных штаммов — только на клетки, находящиеся в процессе митотического деления. Обладает широким спектром действия.

Активен в отношении большинства аэробных грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, индолположительные и индолотрицательные *Proteus spp.*, в т. ч. *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*;

аэробных грамположительных бактерий: *Staphylococcus spp.*, (в т. ч. продуцирующие и не продуцирующие пеницилиназу и метициллиноустойчивые), *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, внутриклеточных бактерий: *Legionella spp.* (в т. ч. *Legionella pneumophila*), *Bruceella spp.*, *Chlamydia spp.*, а также в отношении бактерий, вырабатывающих β-лактамазы. Подавляет жизнедеятельность *Mycoplasma spp.* и *Helicobacter*.

Умеренно чувствительные микроорганизмы: *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Clostridium perfringens*, *Pseudomonas spp.*, *Chlamydia trachomatis*.

Устойчивые микроорганизмы: грамотрицательные анаэробы, *Treponema spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*.

При заболеваниях, вызванных умеренно чувствительными микроорганизмами, требуется определение чувствительности *in vitro*. Угнетает микросомальное окисление в клетках печени.

Эффективен при лечении бронхолегочной инфекции на фоне мукосцидоза и у пациентов со сниженным иммунитетом.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая, через 20 мин после приема внутрь однократной дозы (400 мг) всасывается 90 %.

$T_{C_{max}}$ (4 мкг/мл) — 90-120 мин, терапевтическая концентрация удерживается в течение 12-15 ч. После многократного введения C_{max} в крови — 10 мкг/мл; концентрация в слизистой оболочке бронхов — 5 мкг/мл; соотношение между концентрацией в слизистой оболочке и крови — 100 %. Связь с белками плазмы — 25-30 %.

Хорошо проникает в ткани и жидкости организма, в т. ч. в бронхиальный секрет, легкие, предстательную железу, СМЖ и костную ткань. Объем распределения — 1.5-1.8 л/кг. Концентрация в СМЖ после трехкратного приема 400 мг — 4.5 мкг/мл, при увеличении дозы до 800 мг — 9.8 мкг/мл; концентрация в СМЖ составляет 89 % от таковой в плазме. Концентрация в других органах и тканях через 12 ч после последнего приема: щитовидная железа — 11.4 мкг/г, слюнные железы — 2.2 мкг/г, кожа — 7.6 мкг/г, слизистая оболочка носоглотки — 6 мкг/г, миндалины — 9 мкг/г, мышцы — 5.6 мкг/г.

Метаболизируется в печени путем метилирования до диметилпепфлоксацина (обладает значительной антибактериальной активностью), окисляется до N-оксида и конъюгирует с глюкуроновой кислотой с образованием пefлоксацин-глюкуронида.

$T_{1/2}$ — 8-10 ч, при повторном введении — 12-13 ч. Выводится почками — 60 %, с желчью — 30 % в неизменном виде; частично в виде метаболитов. Концентрация неизменного препарата в моче через 1-2 ч после приема — 25 мкг/мл, через 12-24 ч — 15 мкг/мл. Неизмененный пefлоксацин и его метаболиты обнаруживаются в моче в

течение 84 ч после завершающего введения. Плохо поддается диализу (коэффициент экстракции 23 %).

Показания. Лечение инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции почек и мочевыводящих путей, ЖКТ (в т. ч. сальмонеллез, брюшной тиф), инфекции желчного пузыря и желчевыводящих путей (холецистит, холангит, эмпиема желчного пузыря), инфекции органов малого таза (в т. ч. аднексит и простатит); костей, суставов, кожи и мягких тканей, инфекции нижних дыхательных путей и ЛОР-органов (среднего уха и придаточных пазух носа, глотки и гортани), инфекции глаз, интраабдоминальные абсцессы, перитонит; сепсис, эндокардит, менингоэнцефалит, остеомиелит, гонорея, хламидиоз, эпидидимит, мягкий шанкр; хирургические и внутрибольничные инфекции, профилактика хирургической инфекции.

Противопоказания. Гиперчувствительность, гемолитическая анемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность, период лактации, возраст до 18 лет.

С осторожностью. Атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, органические поражения ЦНС, эпилептический синдром неустановленной этиологии.

Режим дозирования. Внутрь, натощак, дозы подбираются индивидуально в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции, а также чувствительности микроорганизмов.

При неосложненных инфекциях — по 0.4 г 2 раза в день, средняя суточная доза — 0.8 г в 2 приема. Таблетки глотают, не разжевывая, и запивают большим количеством воды.

В/в капельно (при инфекционном эндокардите, сепсисе, при инфекциях тяжелого течения), первая доза — 0.8 г; затем — по 0.4 г каждые 12 ч. Инфузию проводят в течение 1 ч; содержимое ампулы растворяют в 250 мл 5 % раствора декстрозы. Курс лечения — 1-2 нед (не более 4 нед).

У больных с нарушением функции печени требуется коррекция режима дозирования: при незначительных нарушениях препарат назначают в дозе 0.4 г/сут; при более выраженных нарушениях — каждые 36 ч; при тяжелой патологии печени интервал между введениями удлиняется до 2 сут. Курс лечения — не более 30 дней.

Пациентам с нарушениями функции почек (при КК ниже 20 мл/мин) разовая доза должна составлять 50 % от средней дозы при кратности назначения 2 раза в сутки или полную разовую дозу вводят 1 раз в сутки. Лицам пожилого возраста дозу препарата уменьшают примерно на $\frac{1}{3}$.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: депрессия, головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, бессонница, повышение судорожной готовности, чувство беспокойства, возбуждение, тремор, редко — судороги.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, снижение аппетита, метеоризм, псевдомембранозный колит, транзитное повышение «печеночных» трансаминаз, холестатическая желтуха, гепатит, некроз печени.

Со стороны мочевыделительной системы: кристаллурия, редко — гломерулонефрит, дизурия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, гиперемия кожи, фотосенсибилизация, редко — ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгии.

Со стороны кроветворной системы: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения (при дозах 1600 мг/сут), агранулоцитоз, эозинофилия.

Местные реакции: флебит.

Прочие: тахикардия, миалгия, тендинит, кандидоз.

Передозировка. Лечение: специфический антидот неизвестен. Симптоматическая терапия, при необходимости — гемодиализ и перитонеальный диализ.

Взаимодействие. Пефлоксацин снижает метаболизм теофиллина в печени, что приводит к повышению концентрации теофиллина в плазме и ЦНС (во избежание развития интоксикации дозу теофиллина необходимо уменьшить).

Значительно снижает протромбиновый индекс (у пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, необходим постоянный контроль картины крови).

Фармацевтически несовместим с гепарином. Нельзя разбавлять раствором NaCl или любым растворителем, содержащим Cl^- .

Циметидин и другие ингибиторы микросомального окисления увеличивают $T_{1/2}$, снижают общий клиренс, но не влияют на объем распределения и почечный клиренс.

Обволакивающие ЛС замедляют абсорбцию.

Одновременное применение β -лактамных антибиотиков позволяет предупредить развитие резистентности в период лечения стафилококковой инфекции. Аминогликозиды, пиперациллин, азлоциллин, цефтазидим усиливают антибактериальный эффект (в т. ч. при инфекции синегнойной палочкой).

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение пефлоксацина.

Особые указания. При смешанных инфекциях, при перфоративных процессах в брюшной полости, при инфекциях органов малого таза комбинируют с ЛС, активными в отношении анаэробов (метронидазол, клиндамицин).

В период лечения больные должны получать большое количество жидкости (для предотвращения кристаллурии).

Вследствие возможного появления фотосенсибилизации в период лечения нельзя подвергаться влиянию УФ-излучения.

Для больных с тяжелыми заболеваниями печени и почек требуется коррекция дозы пропорционально степени повреждения.

При возникновении во время или после лечения пефлоксацином тяжелой и длительной диареи необходимо исключить развитие псевдомембранозного колита (требуется немедленная отмена препарата и назначение соответствующего лечения).

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.



ПИКЛОКСИДИН

Фарм. группа: противомикробное средство.

Синоним — Витабакт.

Формы выпуска. *Местно:* капли глазные 0.05 %.

Химическое название. N,N»-бис[[4-хлорфенил)амино]иминометил]-1,4-пиперазиндикарбоксимидамид (в виде гидрохлорида).

Фармакологическое действие. Противомикробное средство, оказывает антисептическое действие. Активен в отношении *Staphylococcus*

aureus, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Eberthella typhosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Shigella dysenteriae*, *Bacillus subtilis*, *Chlamydia trachomatis*; некоторых вирусов и грибов.

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания глаз: конъюнктивит, кератоконъюнктивит.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Конъюнктивально, по 1 кап 2-6 раз в день. Курс лечения — 10 дней.

Побочные эффекты. Раздражение конъюнктивы, аллергические реакции.

Особые указания. Другие глазные капли закапывают с интервалом не менее 15 мин.

В случае утраты четкости зрительного восприятия в течение 30 мин после очередной инстилляций необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

▣ ПИПЕМИДОВАЯ КИСЛОТА

Фарм. группа: противомикробное средство — хинолон.

Синонимы: Веро-Пипемидин; Палин; Пимидель; Пипегал; Пипем; Пипем; Уропимид; Уротрактин.

Формы выпуска. *Внутрь:* капсулы 200, 400 мг.

Химическое название. 8-Этил-5, 8-дигидро-5-оксо-2-(1-пиперазинил) пиридо[2, 3-d] пиримидин-6-карбоновая кислота.

Фармакологическое действие. Уроантисептик хинолонового ряда. Связывает Fe^{2+} и подавляет активацию ферментных систем микробной клетки. Обладает бактерицидным действием в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*). Активен в отношении некоторых грамположительных микроорганизмов, в частности *Staphylococcus aureus*. Создает высокие концентрации в моче, активность усиливается при ощелачивании мочи.

Фармакокинетика. Биодоступность — 60 %, связь с белками плазмы — 15 %. $T_{C_{max}}$ — 2 ч.

$T_{1/2}$ — 3 ч. Выводится почками — 50-70 %.

Показания. Пиелонефрит, уретрит, цистит, простатит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, ХПН (КК менее 10 мл/мин), печеночная недостаточность, беременность (I и III триместры), детский возраст (до 14 лет).

Режим дозирования. Внутрь, взрослым — по 400 мг 2 раза в сутки (утром и вечером); при стафилококковых инфекциях — 3 раза в сутки. При необходимости разовая доза может быть увеличена до 600 мг.

Детям 1-15 лет — 15 мг/кг в 2 приема.

Продолжительность лечения — 10 дней и более.

Интравагинально. При рецидивирующих острых инфекциях мочевыводящих путей у женщин, параллельно с пероральным введением, назначают 1 вагинальный суппозиторий вечером в течение 7-10 дней.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, гастралгия, аллергические реакции (кожная сыпь, фотосенсибилизация).

Взаимодействие. Активность усиливают ЛС, ощелачивающие мочу.

Особые указания. В течение курса лечения рекомендуется избегать УФ-облучения; увеличить количество потребляемой жидкости (под контролем диуреза).

▣ ПИПЕРАЦИЛЛИН

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический.

Синоним — Пипциллин.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для инъекций 1, 2 г.

Химическое название. 6-[[[(4-Этил-2, Здиоксо-1-пиперазинил) карбонил] амино] фенилацетил] амино] -3, 3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло[3,2,0.] гептан-2-карбоновая кислота (в виде натриевой соли).

Фармакологическое действие. Антибиотик широкого спектра действия для парентерального применения. Действует бактерицидно (блокирует транспептидазу, нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки, вызывает лизис микроорганизмов).

Обладает широким спектром действия, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, облигатных анаэробов, бактероидов, клостридий. Действие распространяется на *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.* (в т. ч. *Klebsiella pneumoniae*), *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Haemophilus influenzae* (непенициллиназообразующие), *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella spp.*, *Yersinia spp.*; умеренно активен против стрептококков группы D (включая *Enterococcus*), β-гемолитических стрептококков (включая *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* (непенициллиназообразующие), *Staphylococcus epidermidis* (непенициллиназообразующие), *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacter*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*.

Разрушается β-лактамазами стафилококков и некоторых грамотрицательных бактерий, но активен в отношении *Neisseria gonorrhoeae*, продуцирующих β-лактамазу.

Фармакокинетика. При приеме внутрь не всасывается. $T_{C_{max}}$ после в/м введения 2 г — 30 мин, C_{max} — 36 мкг/мл. При 30 мин в/в инфузии 4 и 6 г C_{max} составляет 244 и 353 мкг/мл соответственно. В/в капельное введение 6 г в течение 30 мин каждые 6 ч приводит к C_{ss} в сыворотке крови, равной 420 мкг/мл.

Связь с белками плазмы — 16 %.

Хорошо проникает в ткани и жидкости организма, включая кости, простату, сердце, проникает через ГЭБ (лучше — при менингитах), достигает высоких концентраций в желчи.

$T_{1/2}$ — 36-72 мин; при умеренной ХПН $T_{1/2}$ увеличивается в 2 раза, при тяжелой — в 5-6 раз.

Выводится в основном почками в неизменном виде (гломерулярная фильтрация и канальцевая секреция), что создает высокую концентрацию в моче. В первые 24 ч после назначения препарата почками выводится от 60 до 20 %. Небольшая часть выделяется с грудным молоком.

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания нижних дыхательных путей (острый и хронический бронхит, пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры), полости рта, ЛОР-органов; брюшной

полости (перитонит, холангит, эмпиема желчного пузыря, гепатобилиарные и внутрибрюшинные абсцессы); малого таза (эндометрит, абсцессы тазовых органов, сальпингит, аднексит, послеродовые инфекции), мочеполовых путей (острый и хронический пиелит, цистит, пиелонефрит, простатит, эпидидимит, уретрит, в т. ч. гонорейный); кожи и мягких тканей (в т. ч. инфицированные раны и ожоги), костей и суставов; сепсис, эндокардит, инфекции на фоне иммунодефицита.

Послеоперационная инфекция (профилактика при операциях на брюшной полости, чрезвлагалищной, чрезбрюшинной гистерэктомии, кесаревом сечении).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к пенициллинам, цефалоспорином и другим β -лактамам антибиотикам), детский возраст (до 12 лет).

С осторожностью. Кровотечение в анамнезе, муковисцидоз (риск гипертермии и кожной сыпи), псевдомембранозный колит, ХПН, беременность, период лактации.

Режим дозирования. В/в (капельно, в течение 20-30 мин или струйно, в течение 3-5 мин). Для пациентов старше 14 лет возможно также в/м введение.

При среднетяжелом течении инфекции назначают в суточной дозе 0.1-0.2 г/кг 2-4 раза в сутки.

При инфекциях тяжелого течения суточную дозу увеличивают до 0.2-0.3 г/кг, 3-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 24 г.

Детям — в суточной дозе из расчета 0.1-0.2 г/кг; кратность введения — 2-4 раза в сутки. При сепсисе, инфекция ЦНС суточная доза может быть увеличена до 0.2-0.3 г/кг в 2-4 введения.

Для в/в струйного введения 1 г пиперациллина разводят в 5 мл воды для инъекций. Для в/в капельного введения раствор разводят в воде для инъекций, 5 % растворе декстрозы, 0.9 % растворе NaCl, растворе Рингера.

При неосложненном течении инфекций вводят в/м, по 2 г 3-4 раза в сутки; суточная доза — 6-8 г. Для в/м введения 1 г пиперациллина разводят 2 мл воды для инъекций или таким же объемом 0.5-1 % раствора лидокаина. При в/м применении в одно место инъекции должно вводиться не больше 2 г.

Длительность лечения зависит от тяжести заболевания. Обычно введение продолжают еще в течение 2-4 дней после нормализации температуры тела.

При нарушении выделительной функции почек режим дозирования корректируют с учетом степени нарушений. При значениях суточного креатинина 1.5-3 мг % максимальная суточная доза — 16 г; 3-5 мг % — 12 г; более 5 мг % — 8 г. Для больных, находящихся на гемодиализе, суточная доза — 6 г (поскольку во время гемодиализа за 4 ч выводится 30-50 % пиперациллина, после каждого сеанса диализа должно дополнительно вводиться по 1 г пиперациллина).

Профилактическое предоперационное применение. Вводится в/в капельно перед анестезией (у бодрствующих пациентов снижен риск развития побочных реакций).

При операциях на органах брюшной полости: 2 г в/в перед операцией, 2 г в/в во время операции и по 2 г в/в каждые 6 ч после операции (не более 4 введений).

При чрезвлагалищной гистерэктомии: 2 г в/в перед операцией, по 2 г в/в через 6 и 12 ч после первого введения.

При кесаревом сечении: 2 г в/в после пережатия пуповины, по 2 г в/в через 4 и 8 ч после первого введения.

При чрезбрюшинной гистерэктомии: 2 г в/в перед операцией, 2 г сразу после и через 6 ч после операции.

Профилактическое использование пиперациллина должно быть прекращено через 24 ч, так как при продолжении его использования возрастает возможность развития осложнений.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, парестезии, увеличение нервно-мышечной возбудимости, судороги (при в/в введении).

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, интерстициальный нефрит (при длительном применении).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миастения.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, рвота, запоры, псевдомембранозный энтероколит, холестатический гепатит, дисбактериоз.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: тромбоцитопения, кровотечения, нейтропения.

Аллергические реакции: крапивница, гиперемия кожи, зуд кожи, лихорадка, бронхоспазм, ангионевротический отек, ринит, конъюнктивит; редко — анафилактический шок, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона).

Прочие: развитие суперинфекции (в частности, кандидоза).

Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, повышение азота мочевины в крови; эозинофилия, лейкопения; положительный тест Кумбса.

Местные реакции: тромбофлебит (при многократном в/в введении, а также при недостаточном разведении препарата), боль, эритематозные высыпания и/или отек тканей, гематома.

Передозировка. Симптомы: судороги.

Лечение: симптоматическое. При возникновении анафилактической реакции требуются реанимационные мероприятия: введение норэпинефрина, ГКС, при необходимости проводят ИВЛ.

Взаимодействие. Увеличивает длительность миорелаксации, вызванной недеполяризующими миорелаксантами.

Фармацевтически несовместим с натрия гидрокарбонатом, аминогликозидами, гепарином.

Антибактериальный эффект усиливают аминогликозиды (особенно у больных со сниженным иммунитетом — оба препарата должны использоваться в полной терапевтической дозе), пенициллины, цефалоспорины, устойчивые к действию β-лактамаз.

Возможно усиление гипокалиемии при применении совместно с диуретическими или цитостатическими ЛС.

Особые указания. У пациентов, имеющих гиперчувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками.

При назначении больным с сепсисом возможно развитие реакции бактериолиза (реакция Яриша—Герксгеймера).

Безопасность применения пиперациллина в неонатологии неизвестна, исследования у детей младше 12 лет не проводились (при введении новорожденным собакам возникали поражения почечных канальцев и развивалась перитубулярная гиалинизация).

▣ ПИПЕРАЦИЛЛИН + ТАЗОБАКТАМ&

Фарм. группа: антибиотик — пенициллин полусинтетический + β -лактамаз ингибитор.

Синоним — Тазоцин.

Формы выпуска. **Парентерально:** лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 2.25, 4.5 г.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат. Пиперациллин — бактерицидный полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, подавляет синтез клеточной стенки микроорганизмов. Тазобактам — ингибитор β -лактамов (в т. ч. плазмидные и хромосомные), которые чаще всего являются причиной устойчивости к пенициллинам и цефалоспорином (в т. ч. цефалоспорином III поколения). Присутствие тазобактама значительно расширяет спектр действия пиперациллина.

К препарату чувствительны большинство штаммов микроорганизмов, устойчивых к пиперациллину и продуцирующих β -лактамазы.

Активен в отношении:

грамотрицательных аэробных бактерий: *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter* spp. (включая *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus*), *Klebsiella* spp. (в т. ч. *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*), *Morganella morganii*, *Moraxella* spp. (включая *Moraxella catarrhalis*), *Proteus* spp. (в т. ч. *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*), *Pseudomonas aeruginosa* (только пиперациллиночувствительные штаммы) и др. *Pseudomonas* spp. (включая *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*), *Neisseria* spp. (в т. ч. *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*), *Haemophilus* spp. (включая *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*), *Serratia* spp. (включая *Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*), *Pasteurella multocida*, *Yersinia* spp., *Campylobacter* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Enterobacter* spp. (включая *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*), *Providencia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp. (продуцирующие и не продуцирующие хромосомную β -лактамазу);

грамотрицательных анаэробных бактерий: *Bacteroides* spp. (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distens*, *Bacteroides capillosus*, *Bacteroides melanogenicus*, *Bacteroides oralis*, *Bacteroides distans*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides bivius*, *bacteroides asaccharolyticus*), *Fusobacterium nucleatum*;

грамположительных аэробных бактерий: *Streptococcus* spp. (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus bovis*), *Viridans group streptococci* (С и G), *Enterococcus* spp. (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*), *Staphylococcus* spp. (*Staphylococcus aureus* метициллиночувствительные штаммы, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*), *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp.;

грамположительных анаэробных бактерий: *Clostridium* spp. (включая *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*), *Peptostreptococcus* spp., *Eubacter* spp.; *Veillonella* spp., *Actinomyces* spp.

Фармакокинетика. C_{\max} пиперациллина после в/в инфузии 2.25 или 4.5 г в течение 30 мин достигается сразу же после ее окончания и составляет соответственно 134 и 298 мкг/мл; соответствующие средние плазменные концентрации — 15, 24 и 34 мкг/мл (концентрации пиперациллина в плазме после введения его в сочетании с тазобактамом аналогичны таковым при введении эквивалентных доз монопрепарата пиперациллина). Соответствующие средние максимальные

концентрации тазобактама в плазме составляют соответственно 15 и 34 мкг/мл.

Связь с белками плазмы пиперациллина и тазобактама — около 30 % (метаболит тазобактама практически не связывается с белками).

Пиперациллин и тазобактам хорошо проникают в ткани и жидкие среды организма, включая слизистую оболочку кишечника, желчный пузырь, легкие, желчь, костную ткань и ткани женской репродуктивной системы (матку, яичники и фаллопиевы трубы). Средние концентрации в тканях — от 50 до 100 % от таковых в плазме. Практически не проникает через неповрежденный ГЭБ. Выделяется с грудным молоком.

Пиперациллин метаболизируется в слабоактивный дезэтиловый метаболит, тазобактам — в неактивный метаболит.

Выводятся почками посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции: пиперациллин — на 68 % в неизмененном виде, тазобактам — на 80 % в неизмененном виде и незначительное количество — в виде метаболита. Пиперациллин, тазобактам и дезэтилпиперациллин также выделяются с желчью. Тазобактам не вызывает значительных изменений фармакодинамики пиперациллина. По-видимому, пиперациллин снижает скорость выведения тазобактама.

$T_{1/2}$ пиперациллина и тазобактама не зависят от дозы и продолжительности инфузии и составляют 0.7–1.2 ч. $T_{1/2}$ пиперациллина и тазобактама удлиняется при снижении величины почечного кровотока (клиренса креатинина): при КК менее 20 мл/мин $T_{1/2}$ пиперациллина удлинится в 2 раза, тазобактама — в 4 раза. Коррекция режима дозирования необходима при КК ниже 40 мл/мин. Посредством гемодиализа выводятся 30–50 % введенной дозы пиперациллина и тазобактама и дополнительно 5 % в виде метаболита. При перитонеальном диализе выводится 6 % пиперациллина и 21 % тазобактама и дополнительно 18 % в виде метаболита тазобактама.

При циррозе печени $T_{1/2}$ пиперациллина увеличивается на 25 %, тазобактама — на 18 % (при этом существенной коррекции режима дозирования не требуется).

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой, у взрослых и детей старше 12 лет:

Инфекции нижних отделов дыхательных путей — пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры.

Абдоминальные инфекции — перитонит, пельвиоперитонит, холангит, эмпиема желчного пузыря, аппендицит (в т. ч. осложненный абсцессом или прободением) и др.

Инфекции мочеполовых путей (в т. ч. осложненные) — пиелонефрит, цистит, простатит, эпидидимит, гонорея, эндометрит, вульвовагинит, послеродовый эндометрит и аднексит.

Инфекции костей, суставов — остеомиелит и др.

Инфекции кожи и мягких тканей — флегмона, фурункулез, абсцесс, пиодермия, лимфаденит, лимфангит, инфицированные трофические язвы, инфицированные раны и ожоги.

Интраабдоминальные инфекции (в т. ч. у детей старше 2 лет).

Бактериальная инфекция у больных с нейтропенией (в т. ч. у детей до 12 лет).

Сепсис, менингит.

Профилактика послеоперационной инфекции.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к пенициллинам, цефалоспорином, другим ингибиторам β -лактамов антибиотиков), детский возраст (до 2 лет).

С осторожностью. Тяжелые кровотечения (в т. ч. в анамнезе), муковисцидоз (повышенный риск развития гипертермии и кожной сыпи), псевдомембранозный энтероколит, ХПН, беременность, период лактации.

Режим дозирования. В/в медленно струйно (в течение 3-5 мин) или капельно (в течение не менее 20-30 мин).

Средняя суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 12 г пиперациллина и 1.5 г тазобактама: по 2.25 г (2 г пиперациллина и 0.25 г тазобактама) каждые 6 ч или по 4.5 г (4 г пиперациллина и 0.5 г тазобактама) каждые 8 ч.

При инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, показано дополнительное назначение аминогликозидов.

При ХПН суточные дозы пиперациллина/тазобактама корректируют в зависимости от КК: при КК 20-80 мл/мин — 12 г/1.5 г/сут (по 4 г/0.5 г каждые 8 ч), при КК менее 20 мл/мин — 8 г/1 г/сут (по 4 г/0.5 г каждые 12 ч).

Для больных, находящихся на гемодиализе, максимальная доза составляет 8 г пиперациллина и 1 г тазобактама. Поскольку во время гемодиализа 30-50 % пиперациллина вымывается через 4 ч, необходимо назначение 1 дополнительной дозы 2 г пиперациллина и 0.25 г тазобактама после каждого сеанса диализа.

Курс лечения — обычно 7-10 дней, по показаниям может быть увеличен до 14 дней.

Для приготовления раствора для в/в введения в качестве растворителей используют 0.9 % раствор NaCl, 5 % раствор декстрозы, стерильную воду для инъекций. Для в/в струйного введения флакон, содержащий 2.25 г препарата, разводят в 10 мл одного из вышеуказанных растворов. Для в/в капельного введения флакон, содержащий 2.25 или 4.5 г препарата разводят соответственно в 10 или 20 мл 0.9 % раствора NaCl, полученный раствор в дальнейшем растворяют в 50 мл одного из указанных растворов, или в 5 % растворе декстрозы в воде, или в смеси 5 % раствора декстрозы и 0.9 % NaCl.

Побочные эффекты. Диарея (3.8 %), рвота (0.4 %), тошнота (0.3 %), флебит (0.2 %), тромбофлебит (0.3 %), гиперемия кожи (0.5 %), аллергические реакции (в т. ч. крапивница 0.2 %, кожный зуд 0.5 %, сыпь 0.6 %), развитие суперинфекции (0.2 %).

Менее 0.1 %: мультиформная экссудативная эритема, макулопапулезная сыпь, экзема, миастения, галлюцинации, снижение АД, миалгия в области грудной клетки, лихорадочный синдром, гиперемия кожи лица, отеки, повышенная утомляемость, боль и гиперемия в месте введения, кровоточивость.

Редко — псевдомембранозный энтероколит.

Лабораторные показатели: транзиторная лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения (встречается реже, чем при монотерапии пиперациллином), положительная реакция Кумбса, гипокалиемия, транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, билирубина, редко — повышение концентрации мочевины и креатинина.

Передозировка. Симптомы: возбуждение, судороги.

Лечение: симптоматическое, в т. ч. назначение противоэпилептических ЛС (включая диазепам или барбитураты), гемодиализ или перитонеальный диализ.

Взаимодействие. Фармацевтически (в одном шприце) несовместим с аминогликозидами, раствором Рингера с лактатом, кровью, кровезаменителями или гидролизатами альбумина.

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, увеличивают $T_{1/2}$ и снижают почечный клиренс как пиперациллина, так и тазобактама, при этом C_{\max} обоих ЛС в плазме остается неизменной.

При одновременном назначении с гепарином, пероральными антикоагулянтами и другими ЛС, действующими на систему гемостаза, необходим более частый контроль свертывающей системы крови.

Особые указания. Пиперациллин + тазобактам имеет лучшую переносимость и меньшую токсичность по сравнению с тикарциллином, азлоциллином и карбенициллином.

У пациентов, имеющих гиперчувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с другими β -лактамами антибиотиками.

Безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 2 лет не определены.

В случае возникновения тяжелой персистирующей диареи необходимо учитывать возможность развития псевдомембранозного энтероколита. В случае возникновения данного осложнения необходимо отменить препарат и назначить перорально тейкопланин или ванкомицин.

При длительном лечении необходимо периодически контролировать функцию почек, печени, показатели крови (в т. ч. свертывающей системы).

Кратковременное применение высоких доз антибиотиков для лечения гонорей может маскировать или отсрочить симптомы инкубационного периода сифилиса, поэтому перед началом антибактериального лечения больные гонореей должны быть обследованы с целью выявления сифилиса.

▣ ПИРАЗИНАМИД

Фарм. группа: противотуберкулезное средство.

Синонимы: Веро-Пиразинамид; Линамид; Макрозид; П. Т. Б.; Пза-Соба; Пизина; Пиразинамид; Пиразинамид-Акри; Пиразинамид-НИККА; Пирафат.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 0,5, 0,75, 1 г, 250 мг, таблетки покрытые оболочкой 0,5 г.

Химическое название. Пиразинкарбоксамид.

Фармакологическое действие. Противотуберкулезный препарат. Действует на внутриклеточно расположенные микобактерии, хорошо проникает в очаги туберкулезного поражения. Более эффективен в кислой среде.

В зависимости от дозы оказывает бактерицидный или бактериостатический эффект.

В ходе лечения возможно развитие резистентности, вероятность которой снижается при сочетании с другими противотуберкулезными ЛС.

Фармакокинетика. Быстро и полностью всасывается в ЖКТ. Связь с белками плазмы — 10-20 %. $T_{C_{\max}}$ — 1-2 ч. Хорошо проникает в ткани и органы.

Метаболизируется в печени, где вначале образуется активный метаболит — пиразиновая кислота, которая в дальнейшем превращается в неактивный метаболит — 5-гидроксипиразиновую кислоту. $T_{1/2}$ — 8-9 ч.

Выводится почками: в неизменном виде — 3 %, в виде пиразиноевой кислоты — 33 %, в виде других метаболитов — 36 %. Удаляется при гемодиализе.

Показания. Туберкулез.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

С осторожностью. Гиперурикемия, подагра, печеночная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь, во время или после еды, 1 раз в день, предпочтительнее во время завтрака, с небольшим количеством воды, в суточной дозе 20-30 мг/кг (при массе тела менее 50 кг — 1.5 г, более 50 кг — 2 г). Может назначаться по 90 мг/кг 1 раз в неделю, или по 2-2.5 г 3 раза в неделю, или по 3-3.5 г 2 раза в неделю. Максимальная суточная доза — 2.5 г. Курс лечения — 3 мес и более.

В случае неудовлетворительной переносимости препарат назначают в 2-3 приема.

У лиц пожилого и старческого возраста суточная доза не должна превышать 15 мг/кг. В этих случаях препарат целесообразно назначать через день.

Детям — по 15-20 мг/кг 1 раз в день; максимальная суточная доза — 1.5 г.

Пиразинамид применяют в комбинации с аминогликозидами (стрептомицином или канамицином в дозе 15 мг/кг), изониазидом (10 мг/кг), рифампицином (10 мг/кг).

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, «металлический» привкус во рту, нарушение функции печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени); обострение пептической язвы.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессии; в отдельных случаях — галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного Fe.

Передозировка. Симптомы: нарушение функции печени, усиление выраженности побочных эффектов со стороны ЦНС.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие. Совместим с другими противотуберкулезными ЛС: при хронических деструктивных формах пиразинамид рекомендуется сочетать с рифампицином или этамбутолом (лучше переносимость, чем при сочетании с рифампицином, но слабее эффект).

Вероятность развития гепатотоксического действия увеличивается при совместном применении с рифампицином.

При одновременном применении с ЛС, блокирующими канальцевую секрецию, возможно снижение их выведения и усиление токсических реакций. Усиливает противотуберкулезное действие офлоксацина и ломефлоксацина.

Особые указания. При длительном лечении необходимо 1 раз в месяц контролировать активность АЛТ и концентрацию мочевоы кислоты в крови.

У пациентов с сахарным диабетом увеличивается риск возникновения гипогликемии.

▣ ПИРИМЕТАМИН

Фарм. группа: противомаларийное средство.

Синоним — Хлоридин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 5, 10 мг.

Химическое название. 5-(4-хлорфенил)-6-этил-2, 4-пиримидин-диамин.

Фармакологическое действие. Противопротозойное средство; оказывает противомаларийное и антитоксоплазмозное действие. Блокирует фолатредуктазу, переводящую фолиевую кислоту в фолиновую. Активен в отношении плазмодиев (*Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, вызывающих соответственно трехдневную, тропическую и четырехдневную малярию) и возбудителя токсоплазмоза (*Toxoplasma gondii*), обладает шизонтоцидным действием. Проявляет активность как в отношении плазмодиев, находящихся в кровеносном русле (хотя и несколько слабее, чем 4-аминохинолины), так и в отношении плазмодиев, расположенных в гепатоцитах. Не влияет на половые формы малярийного плазмодия в человеческом организме (лишен гамонтоцидной активности), но подавляет оплодотворение гамонт в организме переносчика (гамонтостатическое действие). Обладает спороцидным действием в отношении *Plasmodium falciparum* и *Plasmodium vivax* и может снижать циклическую передачу при условии широкого применения. Активность в отношении возбудителя токсоплазмоза в значительной степени усиливается при его сочетании с сульфаниламидами.

Фармакокинетика. Очень хорошо всасывается после приема внутрь. Хорошо и быстро распределяется в организме, проникает в легкие, печень, почки, селезенку. Проходит через ГЭБ и создает в СМЖ концентрации, составляющие 13-26 % от таковых в крови. Проникает через плаценту и экскретируется с грудным молоком.

Связь с белками плазмы — 87 %. Подвергается метаболизму в печени. $T_{1/2}$ у взрослых — 80-123 ч, но этот показатель может сокращаться до 23 ч у пациентов с синдромом иммунодефицита. $T_{1/2}$ у новорожденных и детей до 1 года жизни — около 64 ч (от 52 до 87 ч).

TC_{max} — 3 ч (2-6 ч). C_{max} у взрослых после приема 25 мг составляет 0.13-0.31 мкг/мл; у детей в возрасте до 1 года — 1.3 мкг/мл при использовании дозы 1 мг/кг. Элиминация осуществляется почками (20-30 % выводится в неизменном виде). Выведение может продолжаться 30 дней и более. Концентрация препарата снижается на 47 % при проведении перитонеального диализа.

Показания. Малярия, токсоплазмоз (врожденный и приобретенный), увеит (токсоплазмозный или неизвестной этиологии).

Противопоказания. Гиперчувствительность, мегалобластная B_{12} -дефицитная анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты.

С осторожностью. Печеночная и/или почечная недостаточность, фолатдефицитные состояния.

Режим дозирования. Внутрь. Профилактика малярии: взрослым и детям старше 10 лет — 25 мг 1 раз в неделю; для детей от 5 до 10 лет — 12.5 мг 1 раз в неделю. Профилактику необходимо начинать

незадолго до или сразу после прибытия в эндемичный район (1 раз в неделю). По возвращении в район, где отсутствует опасность заражения малярией, прием препарата в указанной дозе необходимо продолжать в течение последующих 4 нед. Лечение малярии: назначают одновременно с сульфаниламидами сверхдлительного действия — сульфаленом или сульфадоксином. Взрослым и детям старше 14 лет — 50–75 мг пириметамина и 1–1.5 г сульфалена или сульфадоксина на 1 прием. Детям: на 1 прием по схеме (пириметамин, сульфален или сульфадоксин, соответственно): 9–14 лет — 50 мг, 1 г; 4–8 лет — 25 мг, 500 мг; младше 4 лет — 12.5 мг, 250 мг. Лечение токсоплазмоза: комплексное лечение сульфаниламидами длительного и сверхдлительного действия (сульфадиазин). Длительность лечения — 3–6 нед; в случае, если требуется продолжить лечение, необходимо сделать 2 нед перерыв между курсами. Взрослым и детям старше 6 лет — начальная доза 50 мг/сут, в дальнейшем — 25 мг/сут; сульфадиазин — 150 мг/кг (максимальная доза — 4 г/сут) в 4 приема. Детям 2–6 лет: начальная доза — 2 мг/кг (максимальная доза — 50 мг), затем — по 1 мг/кг/сут (максимальная доза — 25 мг); сульфадиазин — 150 мг/кг (максимальная доза — 2 г) в 4 приема. Детям от 10 мес до 2 лет: пириметамин — 12.5 мг, сульфадиазин — 150 мг/кг (максимальная доза — 1.5 г) в 4 приема. Уевит: первые 3 дня — по 100 мг, затем — по 50 мг/сут.

Побочные эффекты. Аллергические реакции, сыпь, бессонница, тошнота, абдоминальная боль спастического характера, рвота, диарея, аритмии, гематурия, лейкопения, мегалобластная B_{12} -дефицитная анемия, тромбоцитопения, головная боль, головокружение, сухость во рту или горле, лихорадка, дерматит, депигментация, депрессия, циркуляторный коллапс, изъязвление слизистой оболочки полости рта, большие эпилептические припадки (при предрасположенности к эпилепсии); у новорожденных — гиперфенилаланинемия; у пожилых пациентов на фоне длительной терапии (1.5 и 2 года) — злокачественные заболевания (гранулоцитарный лейкоз, ретикулярноклеточная саркома).

Передозировка. Симптомы: тошнота, рвота, судороги, циркуляторные расстройства, угнетение дыхательного центра. Специфического антидота не существует. Минимальная смертельная доза — 250–300 мг (имеются сообщения о выздоровлении детей, проглотивших 375–625 мг).

Лечение: симптоматическое, раннее промывание желудка. Промывание желудка может дать положительный эффект только в течение 2 ч после приема препарата. Для борьбы с возможной фолиевой недостаточностью необходимо принимать кальция фолинат до исчезновения симптомов интоксикации. Поскольку побочное действие, связанное с лейкопенией, может максимально проявляться с отсрочкой на 7–10 дней, лечение кальция фолинатом следует продолжать в течение всего периода повышенного риска.

Взаимодействие. Совместим с сульфаниламидами, хинином. Усиливает антифолиевые влияния ингибиторов фолиевого обмена. Усиливает миелосупрессорное действие цитостатиков, особенно метотрексата, обладающего антифолатным эффектом. У больных, страдающих острой миелотоксичной анемией, совместный прием даунорубина и цитозин-арабинозы вызывает фатальную аплазию костного мозга. Увеличивает токсичность хинидина, непрямым антикоагулянтов (вытесняет из связи с белками). Одновременный прием лоразепама вызывает токсическое поражение печени. У детей с лейко-

зом и поражением ЦНС на фоне одновременного введения метотрексата могут возникать судороги.

Особые указания. При лечении токсоплазмоза необходимо дополнительно назначать фолаты с целью уменьшения риска подавления костного мозга. Каждую неделю в течение всего периода лечения и в течение 2 нед по его окончании следует проводить общий анализ крови. В случае появления признаков фолиевого дефицита — угнетения костномозгового кроветворения — лечение необходимо прервать и назначить кальция фолинат. Прием сульфаниламидов должен сопровождаться потреблением адекватного количества жидкости, чтобы свести к минимуму риск возникновения кристаллурии.

☞ **Повиаргол**

Фарм. группа: противомикробное средство.

Состав: серебро высокодисперсное, стабилизированное повидоном.

Формы выпуска. *Наружно:* порошок для приготовления раствора для наружного применения.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство с широким спектром действия, активное в отношении аэробной и анаэробной микрофлоры, в т. ч. антибиотикорезистентной. В концентрациях до 100 мкг/мл подавляет рост большинства бактерий (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* и др.). Противомикробное действие препарата резко ослабляется в растворах NaCl, поэтому использование его в 0,9 % растворе NaCl не рекомендуется. Обладает противовоспалительным действием и стимулирует репаративные процессы в ране на стадии эпителизации в концентрациях 1-3 %. Не обладает раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки, не вызывает аллергических реакций и дерматитов.

Показания. У взрослых: гнойно-септические осложнения ран, язв, ожогов и пролежней, в т. ч. длительно незаживающих при лечении антибиотиками; при инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей, ЛОР-органов, полости рта; при заболеваниях мочеполовой системы и опорно-двигательного аппарата.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Наружно, в виде 1 %, 3 % и 5 % раствора, который готовят *ex tempore*: порошок растворяют в дистиллированной воде. Для лечения гнойно-некротических ран, язв, пролежней и ожогов на начальном этапе лечения применяют 5 % раствор путем наложения марлевых повязок или салфеток, с их сменой через 1-2 дня. При появлении ярких грануляций переходят на 3 % раствор, а после восстановления эпителия — на 1 % раствор. В сложных случаях, после удаления некротических тканей и гноя из раны и туалета раневой поверхности, устанавливают дренаж, края раны ушивают и осуществляют дренирование раневой полости 3 % раствором.

При катаральных ринитах и гайморитах — назально, 1 % раствор закапывают с помощью пипетки по 5 кап 3 раза в день, в течение 3-5 дней, при гнойных процессах — 3 % раствор.

При ангинах, тонзиллитах и острых фарингитах в течение 3-7 дней смазывают горло 2-3 раза в день 3 % раствором с помощью ватного тампона, затем на 2-3-й день назначают полоскание горла 1 % раствором; при гнойных отитах закапывают наружный слуховой проход 2-3 кап 1 % раствора с помощью пипетки.

При деструктивных формах трахеобронхита (термические и химические ожоги дыхательных путей) 1 % раствор вводят в трахеобронхиальное дерево, как при фибробронхоскопии, так и «вслепую» через интубационную или трахеотомную трубку, и по катетеру при микро-трахеоцентезе (при условии последующей аспирации) порциями по 10 мл с экспозицией до 1 мин, с общим расходом раствора от 20 до 100 мл.

В стоматологии после радикальных операций в полости рта для промывания верхнечелюстных пазух используют 3 % раствор; при стоматитах — в виде полосканий и смазываний полости рта 3 % раствором; при острой зубной боли на зуб и десны накладывают ватный тампон, пропитанный 5 % раствором.

При гнойных конъюнктивитах закапывают в конъюнктивальный мешок с помощью пипетки 2-3 кап 1 % раствора в течение 2-3 дней.

В урологии для лечения гнойных уретритов, циститов и других инфекционных заболеваний мочеиспускательного канала и мочевого пузыря с помощью катетера вводят 1 % раствор 3 раза в день по 10 мл. Лечение инфекционных заболеваний опорно-двигательного аппарата: при костных и сухожильных панарициях, а также пандактилитах накладывают тампоны, пропитанные 5 % раствором, в течение 2-3 нед, с их сменой через 1-2 дня; при хроническом гематогенном остеомиелите проводят дренаж полости 3 % раствором в течение 2-3 дней (в сочетании с УФ-облучением), а после появления грануляций накладывают тампоны, пропитанные 1 % раствором.

При ревматоидном артрите используют комбинацию радоновых ванн с электрофорезом 2 % раствора (15-18 процедур на курс лечения — при длительности одной процедуры 15-25 мин).

Лечение и профилактика гнойных осложнений у беременных и рожениц: 3 % раствор в виде повязок используют для профилактики инфицирования и расхождения швов после кесарева сечения; при гнойных послеоперационных ранах у рожениц в области промежности и на передней брюшной стенке накладывают повязки с 5 % раствором; при кольпитах у беременных и рожениц назначают инстилляции влагалища 3 % раствором до родов и в течение 5 сут послеродового периода.

Побочные эффекты. При обработке носоглотки возможно увеличение количества отделяемой слизи.

Особые указания. Приготовленные растворы хранят во флаконах из темного стекла не более 10 дней.

▣ ПОЛИМИКСИН В

Фарм. группа: антибиотик-полипептид циклический.

Синоним — Полимиксина В сульфат.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для инъекций 250, 500 тыс. ЕД.

Фармакологическое действие. Антибиотик, продуцируемый спорообразующими бактериями *Bacillus polymixa*. Активность определяется биологическим путем и выражается в ЕД; в 1 мг содержится 8 тыс. ЕД. Оказывает бактерицидное действие, связанное с нарушением целостности цитоплазматической мембраны микробной клетки. Абсорбируется на фосфолипидах мембраны, увеличивает ее проницаемость, вызывает лизис бактерий.

Активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Escherichia coli*, *Kleb-*

siella spp., *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter*. Умеренно чувствительны фузобактерии и бактероиды (*Bacteroides fragilis*).

Не действует на кокковые аэробные — *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* — и анаэробные микроорганизмы, на большинство штаммов *Proteus spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Corynebacterium diptheriae* и грибы.

Устойчивость развивается медленно; является полной с колистином, полимиксином Е.

Фармакокинетика. При приеме внутрь не всасывается и создает высокие концентрации в ЖКТ. $T_{C_{max}}$ при в/м введении — 1-2 ч, C_{max} — 2-7 мг/мл; при в/в введении в дозе 2-4 мг/кг C_{max} — 2-8 мг/мл. $T_{1/2}$ — 3-4 ч. При тяжелой почечной недостаточности — 2-3 сут. Связь с белками плазмы — 50 %. Плохо проникает через тканевые барьеры, не проникает через ГЭБ.

В небольших количествах проникает через плаценту и в грудное молоко. Не метаболизируется. Выводится почками в неизменном виде (60 % в течение 3-4 дней) и с желчью. При повторном введении не кумулирует.

Показания. Внутрь: острые инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: инфекционно-воспалительные заболевания ЖКТ, возможно в сочетании с фуразолидоном;

парентерально — сепсис, менингит, пневмония, генерализованная раневая инфекция;

наружно (или в полости), местно — инфекции мочевыводящих путей (в т. ч. цистит, уретрит), ЛОР-органов (в т. ч. отит, гайморит, синусит), кожи (в т. ч. инфицированные ожоги, абсцесс, флегмона, пролежни), костей (в т. ч. остеомиелит), глаз (в т. ч. кератит, конъюнктивит).

Противопоказания. Гиперчувствительность, ХПН, миастения, беременность, период лактации. Для местного применения — перфорация барабанной перепонки, для наружного применения — обширные поражения кожи.

Режим дозирования. В/м, в/в, внутрь, наружно.

В/м, взрослым — по 0.5-0.7 мг/кг 3-4 раза в сутки. Суточная доза — 200 мг. Детям, независимо от возраста — по 0.3-0.6 мг/кг 3-4 раза в сутки. Перед введением порошок для приготовления инъекционного раствора (25 и 50 мг) растворяют в 1-2 мл 0.5-1 % раствора прокаина, воды для инъекций или 0.9 % раствора NaCl. Для в/в введения порошок растворяют в 200-300 мл 5 % раствора декстрозы и вводят капельно, со скоростью 60-80 кап/мин. Для взрослых суточная доза — 2 мг/кг в 2 приема с интервалом 12 ч, максимальная суточная доза — 150 мг. Для введения детям растворяют в 30-100 мл 5-10 % раствора декстрозы; доза та же, что и при в/м введении.

При нарушении функции почек доза снижается и увеличиваются интервалы между введениями в соответствии с КК.

Внутрь, в виде водного раствора. Взрослым — 100 мг каждые 6 ч; детям — 4 мг/кг в 3 приема. Длительность лечения — 5-7 дней.

Местно закапывают в конъюнктивальный мешок по 1-3 кап 0.1 и или 0.25 % раствора каждый час.

Инtrateкально — взрослым и детям старше 2 лет — 50 тыс. ЕД 1 раз в сутки в течение 3-4 дней, затем через день еще в течение 2 нед; детям до 2 лет — 20 тыс. ЕД/сут в течение 3-4 дней или по 25 тыс. ЕД 1 раз в 2 дня.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: головокружение, атаксия, нарушение сознания, сонливость, парестезии, нервно-мышечная блокада.

Со стороны мочевыделительной системы: альбуминурия, цилиндрuria, азотемия, протеинурия, почечный тубулярный некроз.

Со стороны дыхательной системы: паралич дыхательной мускулатуры, апноэ.

Со стороны пищеварительной системы: эпигастральная боль, тошнота, снижение аппетита.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, эозинофилия.

Местные реакции: флебит, перифлебит, тромбофлебит, болезненность в месте инъекции.

Прочие: суперинфекция, кандидоз, при интратекальном введении — менингеальные симптомы.

Взаимодействие. Несовместим с недеполяризующими миорелаксантами.

Синергизм действия с хлорамфениколом, карбенициллином, тетрациклином, сульфаниламидами и триметопримом в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Serratia*, с ампициллином — грамотрицательных палочек.

Совместим с бацитрацином и нистатином.

Усиливает ото- и нефротоксичность аминогликозидов (канамицина, стрептомицина, неомицина, гентамицина), а также вызываемую ими блокаду нервно-мышечной передачи. Уменьшает концентрацию гепарина в крови (образует комплексы).

Фармацевтическая несовместимость с натриевой солью ампициллина, хлорамфениколом, антибиотиками группы цефалоспоринов, тетрациклином, растворами аминокислот, гепарина. Повышает нефротоксичность амфотерицина В.

Особые указания. При инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами (*Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*), назначают только при устойчивости возбудителя к другим менее токсичным ЛС.

При длительном лечении необходимо контролировать функцию почек 1 раз в 2 дня.

Парентерально применяют только в условиях стационара.

☞ ПОЛИМИКСИН М

Фарм. группа: антибиотик-полипептид циклический.

Синоним — Полимиксин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 500 тыс. ЕД.

Фармакологическое действие. Антибиотик, продуцируемый спорообразующими бактериями. Оказывает бактерицидное действие, связанное с нарушением целостности цитоплазматической мембраны микробной клетки. Абсорбируется на фосфолипидах мембраны, увеличивая ее проницаемость и вызывая лизис микробной клетки. Активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter*. Умеренно чувствительны фузобактерии и бактероиды (кроме *Bacteroides fragilis*).

Не действует на кокковые аэробы (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*) и анаэробные микроорганизмы, на большинство штаммов

Proteus spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Corynebacterium diphtheriae* и грибы. Устойчивость развивается медленно; является полной с колистином и полимиксином Е.

Фармакокинетика. При пероральном приеме слабо всасывается из ЖКТ и не оказывает токсического действия на организм.

Показания. Колит, энтероколит, гастроэнтероколит, вызванные грамотрицательными бактериями и синегнойной палочкой, дизентерия, сальмонеллез; подготовка больных к операциям на ЖКТ.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь. Взрослым — 500 тыс. ЕД 4-6 раз в сутки; суточная доза — 2-3 млн ЕД. Детям до 4 лет суточная доза — 100 тыс. ЕД/кг в 3-4 приема; 5-7 лет разовая доза — 350 тыс. ЕД, суточная — 1.4 млн ЕД; 8-10 лет разовая — 400 тыс. ЕД, суточная — 1.6 млн ЕД; 11-14 лет разовая — 500 тыс. ЕД, суточная — 2 млн ЕД. Длительность лечения зависит от характера и тяжести заболевания (в среднем 5-10 дней). При рецидивах после перерыва (3-4 дня) назначают второй курс лечения.

Побочные эффекты. Аллергические реакции; гиперемия кожи и слизистых оболочек, зуд кожных покровов; при длительном применении — нарушение функции почек.

Особые указания. При длительном лечении большими дозами необходимо контролировать функцию почек 1 раз в 2 дня.

☞ ПОЛИМИКСИН М

Фарм. группа: антибиотик-полипептид циклический.

Синоним — Полимиксин.

Формы выпуска. Наружно: линимент 10 тыс. ЕД/г, мазь для наружного применения 20 тыс. ЕД/г.

Фармакологическое действие. Антибиотик, продуцируемый спорообразующими бактериями *Vacillus polymixa*. Активность препарата определяется биологическим путем и выражается в единицах действия (ЕД); в 1 мг содержится 8 тыс. ЕД. Оказывает бактерицидное действие, связанное с нарушением целостности цитоплазматической мембраны микробной клетки. Препарат абсорбируется на фосфолипидах мембраны, увеличивая ее проницаемость и вызывая лизис микробной клетки. Активен преимущественно в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Shigella dysenteria*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*; эффективен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Не действует на *Proteus spp.*, грамположительные кокки, *Mycobacterium spp.*, грибы. Оказывает слабое местнораздражающее действие.

Фармакокинетика. При аппликации линимента полимиксина на раневую поверхность антибиотик всасывается незначительно. В первые дни применения в крови обнаруживается в субтерапевтических концентрациях, по мере заживления ран — в следовых количествах.

Показания. Вялозаживающие гнойные раны, инфицированные ожоги, некротические язвы, пролежни, гнойные отиты, абсцессы, ссадины.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность.

Режим дозирования. Наружно. Наносят тонким слоем на пораженную поверхность (после удаления гноя и некротических масс) 1-2

раза в день; при ожогах — 2-3 раза в неделю. Курс лечения — 7-10 дней.

Побочные эффекты. Гиперемия и зуд кожных покровов, аллергические реакции; при длительном применении или при нанесении на большие участки — нарушение функции почек.

Особые указания. При длительном лечении большими дозами необходимо контролировать функцию почек 1 раз в 2 дня.

▣ ПРИМАХИН

Фарм. группа: противомаларийное средство.

Синоним — Примахин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 3, 9 мг.

Химическое название. N4-(6-метокси-8-хинолинил) 1,4-пентандиамин.

Фармакологическое действие. Противомаларийное средство из группы производных 8-аминохинолина. Для него характерна интеркаляция с ДНК плазмодиев, приводящая к нарушению синтеза нуклеиновых кислот. Проявляет высокую активность в отношении экзоэритроцитарных форм всех видов малярии, включая первичотканевые и паразитирующие формы. Особенно активен в отношении первичотканевых форм *Plasmodium falciparum*. Оказывает выраженное гамотропное действие: подавляет гамонты всех видов малярий (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*), в результате чего цикл развития в организме комара прерывается. Шизонтоцидное действие выражено очень слабо.

Фармакокинетика. При использовании *внутри* всасывается быстро и полностью, биодоступность составляет 96 %. Препарат хорошо распределяется в организме, но наибольшие концентрации создаются в крови и эритроцитах. Проникает через плаценту и может создавать опасность развития гемолитической анемии у плода при наличии дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Объем распределения — 248 л. Быстро подвергается метаболизму в печени с образованием карбоксипримахина (нет данных относительно того, обладает ли он противомаларийной активностью). $T_{1/2}$ для примахина — 2-3 ч, для карбоксипримахина — 22-30 ч. C_{max} примахина после введения дозы 15 и 30 мг составляют 50-66 и 104 нг/мл соответственно; C_{max} карбоксипримахина при разовом введении 15 мг — 291-736 нг/мл, а при 2-недельном применении препарата в ежедневной дозе 15 мг — 432-1240 нг/мл. TC_{max} для примахина — 2-3 ч, для карбоксипримахина — около 7 ч (2.6-8). Менее 2 % перорально введенного примахина выводится с мочой в течение 24 ч.

Показания. Малярия (трех-, четырехдневная и тропическая — профилактика отдаленных рецидивов); личная и общественная химиопрофилактика (в комбинации с хлорохином).

Противопоказания. Гиперчувствительность, острые инфекционные заболевания (кроме малярии), гранулоцитопения, ревматизм, заболевания крови и органов кроветворения, ХПН, стенокардия.

С осторожностью. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, анемия.

Режим дозирования. *Внутрь*, в суточной дозе взрослым — 0.027 г; детям до 1 года — 0.00225 г, 1-2 лет — 0.0045 г, 2-4 лет — 0.0675 г, 4-7 лет — 0.009 г, 7-12 лет — 0.0135 г, 12-15 лет — 0.018 г, старше 15 лет — 0.027 г. Курс лечения — 2 нед.

Побочные эффекты. Абдоминальные боли, диспепсия, кардиалгии, астения, цианоз (метгемоглобинемия); аллергические реакции; острый внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией, лихорадка на фоне гемоглобинурии (у лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Взаимодействие. Мепакрин, сульфаниламиды повышают токсичность.

Особые указания. Во время лечения регулярно контролируют общий анализ крови и мочи; при первых признаках изменения цвета мочи, резком снижении Hb или числа лейкоцитов препарат немедленно отменяют.

С особой осторожностью (суточная доза не более 15 мг из расчета на основание = 27 мг дифосфата для взрослого) назначать выходцам из стран Средиземноморья, Закавказья и Африки, где часто встречается врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; в процессе лечения проводят тщательное наблюдение за больным.

▣ ПРОГУАНИЛ

Фарм. группа: противомалярийное средство.

Синоним — Бигумаль.

Формы выпуска. *Внутрь:* драже 100 мг, таблетки 50, 100 мг.

Химическое название. N-(4-Хлорфенил-N-(1-метилэтил)имиддикарбоимиддиамид (в виде гидрохлорида).

Фармакологическое действие. Прогуанил и его активный метаболит циклогуанил блокируют дигидрофолатредуктазу, в результате чего нарушается синтез и превращения фолиевой кислоты; это приводит к тому, что в организме возбудителя нарушается синтез нуклеиновых кислот и белка.

Прогуанил является типичным кровяным шизонтоцидом, подавляя бесполое кровяные формы всех видов малярии. Однако по своей шизонтоцидной активности он уступает хлорохину. Кроме того, он проявляет гистошизотропное действие в отношении первичнотканевых форм (особенно *Plasmodium falciparum*). Обладает ярким споронтоцидным действием, в результате чего в организме комара не завершается процесс спорогонии.

Фармакокинетика. Быстро и полно всасывается при пероральном назначении. В крови циркулирует главным образом в виде комплексов с белками (75 %). Метаболизируется в печени с участием системы цитохрома P-450 с образованием активного метаболита — циклогуанила. Эффективность терапии во многом зависит от активности системы цитохрома P-450, так как при ингибировании этой ферментативной системы печени даже при назначении высоких доз прогуанила не удается достичь лечебного эффекта из-за недостаточной концентрации в крови активного метаболита — циклогуанила. $T_{1/2}$ — около 20 ч. C_{\max} после перорального введения 200 мг препарата для прогуанила — 140 нг/мл, для циклогуанила — 75 нг/мл. TC_{\max} после приема однократной дозы 200 мг для прогуанила — 3-4 ч, а для циклогуанила — 1 ч. Выведение осуществляется в основном почками: с мочой выводится 40-60 % прогуанила, из которых 60 % составляет неизменный препарат и около 30 % — активный метаболит циклогуанил. С фекалиями выводится до 10 % от принятой дозы.

Показания. Тропическая малярия (средней степени тяжести).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

С осторожностью. При печеночно-почечной недостаточности.

Режим дозирования. Внутрь, после еды, запивая 100 мл воды, 1,5 г в течение 4-5 дней по следующей схеме: 1 день лечения — 0,6 г в 2 приема с интервалом 6 ч; 2-4 дни — 0,3 г однократно (в 1-й день суточная доза может быть 0,3 г; в этом случае курс лечения продолжается 5 дней). При тяжелом течении заболевания лечение может продолжаться до 7 дней; суточная доза со 2-го по 7-й день — 0,3 г в один прием. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая — 0,3 г, суточная — 0,6 г. Суточная доза для детей до 1 года — 0,025 г, 1-2 лет — 0,05 г, 2-4 лет — 0,075 г, 4-6 лет — 0,1 г, 6-8 лет — 0,15 г, 8-12 лет — 0,15-0,2 г, 12-16 лет — 0,25 г, старше 16 лет — 0,3 г; курс лечения — 5 дней. Суточную дозу назначают в 1 прием. Детям старше 16 лет лечение можно проводить в течение 4 дней по 0,6 г однократно. Для профилактики малярии — 0,2 г, внутрь, 2 раза в неделю.

Побочные эффекты. Лейкоцитоз, микрогематурия, тошнота, абдоминальная боль спастического характера, рвота, диарея, снижение аппетита, гипоацидность, аллергические реакции.

Особые указания. В течение всего периода лечения и в течение 2 нед после его окончания необходимо контролировать общий анализ крови и мочи.

▣ ПРОТИОНАМИД

Фарм. группа: противотуберкулезное средство.

Синонимы: Веро-Протионамид; Петеха; Проницид; Протионамид; Протионамид-Акри; Протоמיד.

Формы выпуска. Внутрь: таблетки покрытые оболочкой 250 мг.

Химическое название. 2-пропил-4-пиридинкарботиоамид.

Фармакологическое действие. Синтетический противотуберкулезный препарат II ряда, по химической структуре близок к этионамиду.

Блокирует синтез миколиевых кислот, являющихся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза, обладает свойствами антагониста никотиновой кислоты. В высокой концентрации нарушает синтез белка микробной клетки. Оказывает бактериостатическое действие в основном на размножающиеся микобактерии туберкулеза (включая атипичные), на вне- и внутриклеточно расположенные микроорганизмы.

Вторичная устойчивость развивается быстро. Между протионамидом и этионамидом существует полная перекрестная резистентность.

Фармакокинетика. Абсорбция в ЖКТ — быстрая. $T_{C_{max}}$ — 2-3 ч. Легко проникает в здоровые и патологически измененные ткани (туберкулезные очаги, каверны в легких, серозный и гнойный плевральный выпот, СМЖ при менингите).

Метаболизируется в печени (один из метаболитов — сульфоксид, обладает туберкулостатической активностью). Выводится почками и с желчью (15-20 % в неизмененном виде).

Показания. Туберкулез (легочные и внелегочные формы, резистентные к лечению противотуберкулезными ЛС I ряда или при их плохой переносимости): инфильтративные, язвенные и экссудативные процессы.

Противопоказания. Гиперчувствительность, острый гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, цирроз печени, беременность, период лактации, детский возраст.

С осторожностью. Сахарный диабет, тяжелая печеночная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь, после еды. Суточная доза для взрослых — 0.5-1 г/сут в 3 приема. Начинают лечение с 250 мг/сут, затем дозу увеличивают на 250 мг через день. У больных старше 60 лет и при массе тела менее 50 кг суточная доза не должна превышать 750 мг (по 250 мг 2 раза в сутки).

Детям — из расчета 10-20 мг/кг в день. Длительность лечения — 8-9 мес.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, «металлический» привкус во рту, нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: бессонница, возбуждение, депрессия, тревожность, редко — головокружение, сонливость, головная боль, астения, в единичных случаях — парестезии, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва.

Со стороны ССС: тахикардия, слабость, ортостатическая гипотензия.

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия у больных сахарным диабетом, гинекомастия, дисменорея, гипотиреоз, снижение потенции.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

Взаимодействие. Совместим с изониазидом, пиразинамидом, циклосерином и другими противотуберкулезными ЛС.

Изониазид повышает концентрацию протинамида в плазме.

Особые указания. Курс лечения рекомендуется начинать после определения чувствительности бактерий и определять дозу на основании индивидуальной чувствительности и переносимости.

Необходимо ежемесячно контролировать функцию печени.

☞ Реумицин

Фарм. группа: противоопухолевое средство — антибиотик.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для инъекций 20, 100 мг.

Фармакологическое действие. Противоопухолевое средство, антибиотик. Обладает противоопухолевой активностью в отношении злокачественных глиом головного мозга, подавляет процессы клеточного дыхания, преимущественно в опухолевых клетках.

Показания. Злокачественные опухоли головного мозга нейроэпителиального ряда II-IV ст. злокачественности.

Противопоказания. Гиперчувствительность, артериальная гипертензия III ст., сопутствующие заболевания миокарда, печеночная и/или почечная недостаточность, сахарный диабет, кахексия, инфекционные послеоперационные осложнения.

Режим дозирования. В/в и/или эндолумбально. Лечение начинают на 7-8-й день после удаления опухоли при отсутствии в послеоперационном периоде осложнений. Раствор для инъекций готовят непосредственно перед употреблением. С целью определения индивидуальной переносимости его начальные дозы должны составлять при эндолумбальном введении 2.5 мг, при в/в — 100 мг. В дальнейшем, при хорошей переносимости, дозу увеличивают до 5-10 мг и 200-300 мг соответственно. Эндолумбально вводят через каждые 48 ч, суммарная доза составляет 50 мг. В/в вводят ежедневно, в течение 10-12 дней, суммарная доза — 2-4 г. Повторные курсы лечения — через 2-3 мес. Применяется как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами лечения злокачественных опухолей мозга.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, головная боль, астения, гипертермия (чаще отмечаются при эндолюмбальном введении и купируются симптоматическими ЛС: анальгетики, антипиретики, антигистаминные ЛС). При в/в введении — изменения на ЭКГ (исчезают при уменьшении дозы или отмене).

▣ РИСТОМИЦИН&

Фарм. группа: антибиотик полипептидный.

Синоним — Ристомидин.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 100 мг.

Фармакологическое действие. Антибиотик, продуцируемый *Proactinomyces fructiveri var. Ristomycini*. Подавляет развитие грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Listeria spp.*, споровых грамположительных палочек, *Clostridium spp.* На грамотрицательные бактерии и грибы не действует. Активен в отношении *Staphylococcus spp.*, устойчивых к пенициллину, хлорамфениколу, тетрациклину, неомицину и другим антибиотикам. Активность выражается в единицах действия (ЕД). Теоретическая активность — 960 ЕД/мг, практическая — не менее 800 ЕД/мг.

Фармакокинетика. При приеме внутрь практически не всасывается. При в/в введении хорошо распределяется в органах и тканях. Выводится в основном почками в течение первых 3 ч после введения.

Показания. Септические заболевания, обусловленные грамположительными микроорганизмами, особенно стафилококками, устойчивыми к действию других антибиотиков: септический эндокардит, стафилококковый, стрептококковый и пневмококковый сепсис, гематогенный остеомиелит, гнойный менингит и другие тяжелые кокковые инфекции, не поддающиеся лечению другими антибиотиками.

Противопоказания. Гиперчувствительность, тромбоцитопения.

Режим дозирования. В/в медленно (растворив в 30–40 мл стерильного 0.9 % раствора NaCl или 5 % раствора декстрозы), при п/к введении оказывает раздражающее действие. Суточная доза: для взрослых — 1–1.5 млн ЕД, для детей — 20–30 тыс. ЕД/кг; ее вводят в 2 приема, с интервалами 12 ч. В/в капельно, растворив 250 тыс. ЕД в 125 мл, а 1 млн ЕД — в 500 мл 0.9 % раствора NaCl. В конце вливания следует, не вынимая иглы, ввести 10–20 мл 0.9 % раствора NaCl (для промывания вены и предупреждения развития флебита). Продолжительность лечения определяется тяжестью течения болезни. При пневмококковых и стрептококковых заболеваниях лечение продолжается обычно не менее 5–7 дней. При острых и подострых бактериальных эндокардитах, вызванных стафилококками или энтерококками, длительность лечения составляет 14–20 дней (до 30 дней), причем препарат назначают в дозе до 75 млн ЕД 2 раза в день.

В конечной стадии почечной недостаточности, при явлениях олиго- и анурии схемы лечения корректируют путем уменьшения дозы и увеличения интервала между введениями — по 250 тыс. ЕД через 48 ч.

Побочные эффекты. Озноб, тошнота; лейкопения, нейтропения; аллергические реакции.

Особые указания. Во время лечения необходимо контролировать функцию почек, проводить общий и биохимический анализ крови. Для предупреждения аллергических реакций рекомендуется вводить

антигистаминные ЛС в/м, за 15-20 мин до начала вливания раствора ристомицина.

☞ РИФАБУТИН

Фарм. группа: антибиотик-ансаминин.

Синонимы: Микобутин; Микобутин-Росс; Рифабутин.

Формы выпуска. *Внутрь:* капсулы 150 мг.

Химическое название. 1',4-дидегидро-1-дезоксидро-1,4-дигидро-5'--(2-метилпропил)-1-оксорифамицин XIV.

Фармакологическое действие. Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия. Эффективен в отношении внутриклеточно и внеклеточно расположенных микроорганизмов. Селективно подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу бактерий. Оказывает бактерицидное действие. Высокоактивен в отношении *Mycobacterium spp.* (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, в т. ч. расположенных внутриклеточно) и других атипичных микобактерий. От $\frac{1}{3}$ до $\frac{1}{2}$ штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, резистентных к рифампицину, чувствительны к рифабутину, что указывает на неполную перекрестную резистентность между этими антибиотиками. Активен также в отношении многих грамположительных микроорганизмов.

При монотерапии быстро развивается устойчивость.

Фармакокинетика. Абсорбция из ЖКТ — быстрая (жирная пища уменьшает скорость, но не степень абсорбции). Биодоступность — 20 %. $T_{C_{max}}$ — 2-4 ч. Связь с белками плазмы — 85 %. Концентрация в плазме поддерживается выше МПК для *Mycobacterium tuberculosis* до 30 ч с момента приема. При однократном приеме 300, 450 и 600 мг фармакокинетика носит линейный характер, при этом величина C_{max} определяется в диапазоне 0.4-0.7 мкг/мл.

Хорошо проникает внутрь клеток различных органов и тканей. Отношение внутриклеточной концентрации к внеклеточной — 9 для нейтрофилов и 15 для моноцитов. Проникает через ГЭБ (концентрация в СМЖ составляет около 50 % концентрации в плазме). Наибольшая концентрация — в легких (через 24 ч после приема в 5-10 раз превышает плазменную). Объем распределения — 9 л/кг.

Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Является индуктором ферментной системы CYP_{3A4} , CYP_{3A5} и CYP_{3A7} в печени. Выводится почками в виде метаболитов (53 %) и с желчью (30 %). $T_{1/2}$ — 35-40 ч.

Показание. Туберкулез легких хронический полирезистентный, вызванный рифампицинрезистентными штаммами *Mycobacterium tuberculosis* (в составе комбинированной терапии).

Инфекции (как локализованные, так и диссеминированные формы), вызванные *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* (в т. ч. расположенных внутриклеточно), *Mycobacterium xenopi* и другими атипичными бактериями (в т. ч. у пациентов с иммунодефицитом с количеством CD_4 -лимфоцитов 200/мкл и ниже) — лечение (в составе комплексной терапии) и профилактика (монотерапия).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к рифампицину), беременность, период лактации.

С осторожностью. Тяжелая почечная/печеночная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Профилактика инфекции у пациентов с иммунодепрессией — 300 мг/сут.

В комбинации с другими ЛС: при нетуберкулезной микобактериальной инфекции — 450-600 мг/сут, до 6 мес с момента получения отрицательного посева.

При хроническом полирезистентном туберкулезе легких — 300-450 мг/сут, до 6 мес с момента получения отрицательного посева.

При вновь диагностированном легочном туберкулезе — 150-300 мг/сут, в течение 6 мес.

При КК ниже 30 мл/мин дозу снижают на 50 %. При умеренных нарушениях функции печени и/или почек не требуется коррекции дозы.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, изменение вкуса (дисгевзия), диарея, боль в животе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, желтуха.

Лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Артралгия, миалгия.

Аллергические реакции: лихорадка, сыпь, редко — эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок, увеит.

Передозировка. Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия, назначение диуретиков.

Взаимодействие. Ускоряет метаболизм ЛС в печени (требуется увеличение дозировки). Снижает концентрацию зидовудина в плазме.

Маловероятно развитие клинически значимых взаимодействий с этамбутолом, теофиллином, сульфаниламидами, пиразинамидом, флуконазолом, залцитабином.

Флуконазол и кларитромицин повышают концентрацию препарата в плазме (при одновременном приеме с кларитромицином суточную дозу уменьшают до 300 мг).

Особые указания. В период лечения необходимо периодически контролировать число лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, активность «печеночных» ферментов.

Риск развития увеита повышается при комбинации с кларитромицином или приеме в высоких дозах. При развитии увеита показана консультация офтальмолога, временная отмена препарата.

Может придавать красновато-оранжевый цвет моче, коже и секретируемым жидкостям.

Пациентам, принимающим препарат, не следует носить контактные линзы из-за возможности их окраски в оранжевый цвет.

Применение рифабутина в качестве монотерапии для профилактики заболевания, вызываемого *Mycobacterium avium*, у больных туберкулезом может приводить к развитию перекрестной устойчивости к рифабутину и рифампицину.

Целесообразно комбинировать с противотуберкулезными ЛС, не принадлежащими к группе рифамицина.

Пероральные контрацептивы могут быть неэффективны, следует использовать другие средства контрацепции.

▣ РИФАМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-ансамидин.

Синоним — Отофа.

Формы выпуска. *Местно:* капли ушные.

Химическое название. [2S-2R*,1Z,14E,16R*,17R*,18S*,19S*,20S*,21R*,22S*,23R*,24E)]-21-(ацетилокси)-5,6,9,17,19-пентагидрокси-23-

метокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]триенимино)нафто[2,1-b]фуран-1,11(2H)-дион.

Фармакологическое действие. Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, противотуберкулезное ЛС I ряда. Оказывает бактерицидное действие. Является специфическим ингибитором синтеза РНК. Эффективен в отношении внутриклеточно и внеклеточно расположенных микроорганизмов. Обладает преимущественной активностью в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. В высоких концентрациях действует на некоторые грамотрицательные микроорганизмы. При монотерапии относительно быстро отмечается селекция устойчивых штаммов, в связи с чем необходим контроль резистентности, а срок лечения препаратом ограничивается 5-6 днями.

Фармакокинетика. Низкая степень абсорбции в системный кровоток.

Показания. Острый и хронический отит (в т. ч. при изолированных гнойных поражениях барабанной перепонки и ее перфорации), состояние после операций на среднем ухе.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Местно, взрослым закапывают в наружный слуховой проход по 5 кап 3 раза в сутки или заливают в наружный слуховой проход на несколько минут 2 раза в сутки. Может быть использован для промывания барабанной полости через аттиковую каюлю.

Детям — закапывают в наружный слуховой проход по 3 кап 3 раза в сутки или заливают в наружный слуховой проход на несколько минут 2 раза в сутки. Длительность лечения — 5-6 дней.

Побочные эффекты. Аллергические реакции, окрашивание барабанной перепонки в розовый цвет (видимое при отоскопии).

Особые указания. Перед использованием ушных капель рекомендуется согреть флакон, подержав его в руке, во избежание неприятных ощущений, связанных с попаданием холодной жидкости в наружный слуховой проход.

Следует избегать контактов с одеждой (оставляет пятна на ткани).

Клинических исследований безопасности применения при беременности и в период лактации не проводилось.

☞ РИФАМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-ансамидин.

Синоним — Рифогал.

Формы выпуска. *Парентерально*: раствор для инъекций 0.5 г, 125, 250 мг.

Химическое название. [2S-2R*,1Z,14E,16R*,17R*,18S*,19S*,20S*,21R*,22S*,23R*,24E)]-21-(ацетилокси)-5,6,9,17,19-пентагидрокси-23-метокси-2,4,12,16,18,20,22-гептаметил-2,7-(эпоксипентадека[1,11,13]триенимино)нафто[2,1-b]фуран-1,11(2H)-дион.

Фармакологическое действие. Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия. Селективно подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу чувствительных микроорганизмов. Эффективен в отношении внутриклеточно и внеклеточно расположенных микроорганизмов. Относится к противотуберкулезным ЛС I ряда. В низких концентрациях оказывает бактерицидное действие на *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Rickettsia typhi*, *Mycobacterium leprae*; в высоких концентрациях — на некоторые грамотрицательные микроорганизмы; высокоактивен в от-

ношении *Staphylococcus spp.* (в т. ч. пенициллин- и метициллиноустойчивых), *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, устойчивых к бензилпенициллину), *Bacillus anthracis*, *Clostridium perfringens*. По степени активности в отношении стафилококков превосходит цефалоспорины, тетрациклины, фторхинолоны и др.

При монотерапии относительно быстро отмечается селекция резистентных к рифамицину бактерий. Перекрестная резистентность с другими антибиотиками (за исключением остальных рифамицинов) не развивается.

Фармакокинетика. Быстро всасывается при в/м введении. $T_{C_{max}}$ — 30 мин, терапевтическая концентрация сохраняется 6–8 ч. $T_{1/2}$ — 2 ч. С увеличением дозы в 4 раза C_{max} возрастает в 1.5–3 раза и при в/в введении выше, чем при в/м, но снижается быстрее. Не кумулирует. Связь с белками плазмы — 60–70 %. Распределение: C_{max} определяется в печени, меньше — в почках, легких, асцитической и плевральной жидкостях. Длительно задерживается в очагах воспаления. Не проникает через ГЭБ. Проникает через плацентарный барьер.

Метаболизируется с образованием активного метаболита. Выводится с желчью (60–90 % в течение 8–24 ч), в незначительном количестве — почками. В кишечнике происходит частичное обратное всасывание, обуславливающее длительную циркуляцию в организме. При холестазах концентрация в плазме возрастает.

Показания. Туберкулез (все формы) — в составе комбинированной терапии.

Лепра (в комбинации с дапсоном и клофазимином — мультибациллярные типы заболевания (лепроматозный, пограничный, лепроматозный и пограничный); в комбинации с дапсоном — паусибациллярный тип (туберкулоидный и пограничный туберкулоидный).

Инфекционные заболевания (после исключения диагноза туберкулеза и лепры), вызванные чувствительными микроорганизмами (в случаях резистентности к другим антибиотикам и в составе комбинированной противомикробной терапии) — дыхательных путей и ЛОР-органов: пневмония (в т. ч. с формированием абсцесса легких), тонзиллит, ринофарингит, синусит; желчевыводящих путей.

Рожа, гематогенный остеомиелит, профилактика послеоперационных инфекций.

Бруцеллез — в составе комбинированной терапии с антибиотиком группы тетрациклинов.

Менингококковый менингит (профилактика у лиц, находившихся в тесном контакте с больными менингококковым менингитом; у бациллоносителей *Neisseria meningitidis*).

Противопоказания. Гиперчувствительность, желтуха, инфекционный гепатит (в т. ч. недавно перенесенный — менее 1 года), беременность, период лактации, ХПН, легочно-сердечная недостаточность II–III ст., грудной возраст.

Режим дозирования. В/м, в/в, капельно, в полости, местно (в очаге инфекции), ингаляционно.

Взрослым и детям старше 6 лет (масса тела свыше 25 кг) — в/м, 500–750 мг каждые 8–12 ч или в/в 0.5 г в день; детям до 6 лет — в/м, 125 мг каждые 12 ч, детям с массой менее 25 кг — в/в, 10–30 мг/кг в день, разделенные на 2–4 дозы.

Местно: промывание свищей, полостей, эмпием.

Ингаляции (при туберкулезе легких) — 125 мг (разведя в 2–3 мл воды для инъекций) 1 раз в 2 дня; изъязвления, фистулы, патологические изменения кожи — 125 мг (в 1 мл воды для инъекций); эмпие-

ма — 125-250 мг (в 1 мл или 2 мл воды для инъекций соответственно); внутривенное введение — 125 мг (в 1 мл воды для инъекций).

Для в/в капельного введения необходимо предварительно растворить в 0.9 % растворе NaCl или 5 % растворе декстрозы.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит; повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия; аллергические реакции (крапивница, эозинофилия, ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгия, лихорадка); лейкопения, дисменорея, головная боль, гепатит; индукция порфирии; нефронекроз, интерстициальный нефрит, нарушение зрения, атаксия, дезориентация, миастения, флебит (при в/в введении).

Передозировка. Симптомы: сонливость, помутнение сознания, судороги, отек легких.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля; симптоматическая терапия, форсированный диурез, гемодиализ.

Взаимодействие. Снижает активность пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмических ЛС (дизопирамид, хинидин, мексилетин, токаирид), ГКС, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, азатиоприна, β-адреноблокаторов, БМКК, эналаприла, циметидина (рифампицин вызывает индукцию некоторых ферментных систем печени, ускоряет метаболизм).

Антациды, опиаты, антихолинэргические ЛС и кетоконазол снижают (в случае одновременного приема внутрь) биодоступность рифампицина.

Изониазид и/или пиразинамид повышают частоту и тяжесть нарушений функции печени (в большей степени у больных с предшествующим заболеванием печени).

Особые указания. На фоне лечения у больных кожа, мокрота, пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет. Может стойко окрашивать мягкие контактные линзы.

Следует избегать попадания раствора на одежду (оставляет пятна).

Следует избегать сульфитов, что необходимо учитывать при назначении пациентам с гиперчувствительностью к сере.

☞ РИФАМПИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-ансамин.

Синонимы: Бенемидин; Макокс; Р-цин; Римактан; Римпин; Рифамор; Рифампицин; Рифампицин-АКОС; Рифампицин-М. Дж.; Рифампицин-Ферейн; Рифацин; Тибицин; Эремфат; Эремфат 600.

Формы выпуска. *Внутрь:* капсулы 0.6 г, 50, 150, 300, 450 мг, таблетки покрытые оболочкой 0.6 г, 150, 300, 450 мг;

Парентерально: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0.6 г, 150 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций 150 мг.

Химическое название. 3-[[4-Метил-1-пиперазинил]имино]метил]рифампицин.

Фармакологическое действие. Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, противотуберкулезное ЛС I ряда. В низких концентрациях оказывает бактерицидное действие на *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*,

Rickettsia typhi, *Mycobacterium leprae*; в высоких концентрациях — на некоторые грамотрицательные микроорганизмы. Характеризуется высокой активностью в отношении *Staphylococcus spp.* (в т. ч. пенициллиназообразующих и многих штаммов метициллиноустойчивых), *Streptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacillus anthracis*; грамотрицательных коков: менингококков, гонококков. На грамположительные бактерии действует в высоких концентрациях. Активен в отношении внутриклеточно и внеклеточно расположенных микроорганизмов. Подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу микроорганизмов. При монотерапии препаратом относительно быстро отмечается селекция резистентных к рифампицину бактерий. Перекрестная резистентность с другими антибиотиками (за исключением остальных рифамицинов) не развивается.

Фармакокинетика. Абсорбция — быстрая, прием пищи уменьшает абсорбцию препарата. При приеме внутрь натощак 600 мг C_{\max} — 10 мкг/мл, $T_{C_{\max}}$ — 2-3 ч. При в/в введении терапевтическая концентрация сохраняется в течение 8-12 ч. Связь с белками плазмы — 84-91 %.

Быстро распределяется по органам и тканям (наибольшая концентрация в печени и почках), проникает в костную ткань, концентрация в слюне — 20 % от плазменной. Кажущийся объем распределения — 1.6 л/кг у взрослых и 1.1 л/кг — у детей.

Через ГЭБ проникает только в случае воспаления мозговых оболочек. Проникает через плаценту (концентрация в плазме плода — 33 % от концентрации в плазме матери) и выделяется с грудным молоком (вскармливаемые грудным молоком дети получают не более 1 % от терапевтической дозы препарата).

Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного метаболита — 25-О-деацетилрифампицина. Является аутоиндуктором — ускоряет свой метаболизм в печени, в результате чего системный клиренс — 6 л/ч после приема первой дозы, возрастает до 9 л/ч после повторного приема. При приеме внутрь вероятно также индукция и ферментов стенки кишечника.

$T_{1/2}$ после приема внутрь 300 мг — 2.5 ч, 600 мг — 3-4 ч, 900 мг — 5 ч. Через несколько дней повторного приема биодоступность уменьшается, и $T_{1/2}$ после многократного приема 600 мг укорачивается до 1-2 ч.

Выводится преимущественно с желчью, 80 % — в виде метаболита; почками — 20 %. После приема 150-900 мг препарата количество рифампицина, выводящегося почками в неизменном виде, зависит от величины принятой дозы и составляет 4-20 %.

У пациентов с нарушениями выделительной функции почек $T_{1/2}$ удлинится только в тех случаях, когда его дозы превышают 600 мг. Выводится при перитонеальном диализе и при гемодиализе. У пациентов с нарушениями функции печени отмечается увеличение концентрации рифампицина в плазме и удлинение $T_{1/2}$.

Показания. Туберкулез (все формы) — в составе комбинированной терапии.

Лепра (в комбинации с дапсоном — мультибациллярные типы заболевания).

Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами (в случаях резистентности к другим антибиотикам и в составе комбинированной противомикробной терапии; после исключения диагноза туберкулеза и лепры).

Бруцеллез — в составе комбинированной терапии с антибиотиком группы тетрациклинов (доксидоциклином).

Менингококковый менингит (профилактика у лиц, находившихся в тесном контакте с заболевшими менингококковым менингитом; у бактерионосителей *Neisseria meningitidis*).

Противопоказания. Гиперчувствительность, желтуха, недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит, период лактации, ХПН, тяжелая легочно-сердечная недостаточность, грудной возраст.

С осторожностью. Беременность (только по «жизненным» показаниям).

Режим дозирования. Внутрь, в/в капельно.

Внутрь, натощак, за 30 мин до еды. Для лечения туберкулеза комбинируют, как минимум, с одним противотуберкулезным ЛС (изониазид, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин). Взрослым с массой тела менее 50 кг — 450 мг/сут; 50 кг и более — 600 мг/сут. Детям и новорожденным — 10-20 мг/кг/сут; максимальная суточная доза — 600 мг.

При туберкулезном менингите, диссеминированном туберкулезе, поражении позвоночника с неврологическими проявлениями, при сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией общая продолжительность лечения — 9 мес, препарат применяется ежедневно, первые 2 мес в сочетании с изониазидом, пипразинамидом и этамбутолом (или стрептомицином), 7 мес — в сочетании с изониазидом.

В случае легочного туберкулеза и обнаружения микобактерий в мокроте применяют одну из следующих 3 схем (все продолжительностью 6 мес):

1. Первые 2 мес — как указано выше; 4 мес — ежедневно, в сочетании с изониазидом.

2. Первые 2 мес — как указано выше; 4 мес — в сочетании с изониазидом, 2-3 раза в течение каждой недели.

3. На протяжении всего курса — прием в сочетании с изониазидом, пипразинамидом и этамбутолом (или стрептомицином) 3 раза в течение каждой недели. В тех случаях, когда противотуберкулезные ЛС применяют 2-3 раза в неделю (а также в случае обострений заболевания или неэффективности терапии), прием их должен осуществляться под контролем медицинского персонала.

Для лечения мультибациллярных типов лепры (лепроматозного, пограничного, лепроматозного и пограничного) взрослым — 600 мг 1 раз в месяц в комбинации с дапсоном (100 мг 1 раз в сутки) и клофазимином (50 мг 1 раз в сутки + 300 мг 1 раз в месяц); детям — 10 мг/кг 1 раз в месяц в комбинации с дапсоном (1-2 мг/кг/сут) и клофазимином (50 мг через день + 200 мг 1 раз в месяц). Минимальная продолжительность лечения — 2 года.

Для лечения паусибациллярных типов лепры (туберкулоидного и пограничного туберкулоидного) взрослым — 600 мг 1 раз в месяц, в комбинации с дапсоном — 100 мг (1-2 мг/кг) 1 раз в сутки; детям — 10 мг/кг 1 раз в месяц, в комбинации с дапсоном — 1-2 мг/кг/сут. Продолжительность лечения — 6 мес.

Для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами, назначают в комбинации с другими противомикробными ЛС. Суточная доза для взрослых — 0.6-1.2 г; для детей и новорожденных — 10-20 мг/кг. Кратность приема — 2 раза в сутки.

Для лечения бруцеллеза — 900 мг/сут однократно, утром натощак, в комбинации с доксициклином; средняя продолжительность лечения — 45 дней.

Для профилактики менингококкового менингита — 2 раза в сутки каждые 12 ч в течение 2 сут. Разовые дозы для взрослых — 600 мг; для детей — 10 мг/кг; для новорожденных — 5 мг/кг.

Пациентам с нарушениями выделительной функции почек и сохранной функцией печени коррекция дозы требуется только в том случае, когда она превышает 600 мг/сут.

Парентерально — в/в капельно. В/в — при остро прогрессирующих и распространенных формах деструктивного туберкулеза легких, тяжелых гнойно-септических процессах, при необходимости быстрого создания высоких концентраций препарата в крови и в очаге инфекции, в случаях, когда прием препарата внутрь затруднен или плохо переносится больными. При в/в введении суточная доза для взрослых — 0.45 г, при тяжелых, быстро прогрессирующих формах — 0.6 г, вводится в 1 прием. Длительность в/в введения зависит от переносимости и составляет 1 мес и более (с последующим переходом на пероральный прием). Общая продолжительность применения при туберкулезе определяется эффективностью лечения и может достигать 1 г.

При инфекциях нетуберкулезной этиологии суточная доза — 0.3-0.9 г (максимальная — 1.2 г). Суточную дозу делят на 2-3 введения. Продолжительность лечения устанавливается индивидуально, зависит от эффективности и может составлять 7-10 дней. В/в введение следует прекратить, как только появится возможность для приема внутрь.

Для приготовления раствора для в/в введения каждые 0.15 г растворяют в 2.5 мл воды для инъекций, энергично встряхивают до полного растворения; полученный раствор смешивают со 125 мл 5 % раствора декстрозы. Скорость введения — 60-80 кап/мин.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит; повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, гипербилирубинемия, гепатит.

Аллергические реакции: крапивница, эозинофилия, ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгия, лихорадка.

Со стороны нервной системы: головная боль, снижение остроты зрения, атаксия, дезориентация.

Со стороны мочевыделительной системы: нефронекроз, интерстициальный нефрит.

Прочие: лейкопения, дисменорея, индукция порфирии, миастения, гиперурикемия, обострение подагры.

При нерегулярном приеме или при возобновлении лечения после перерыва возможны гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия), кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность.

Передозировка. Симптомы: отек легких, летаргия, спутанность сознания, судороги.

Лечение: симптоматическое; промывание желудка, назначение активированного угля; форсированный диурез.

Взаимодействие. Снижает активность пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмических ЛС (диэтилопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаирид), ГКС, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теofilлина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, азатиоприна, β-адреноблокаторов, БМКК, энала-

прила, циметидина (рифампицин вызывает индукцию некоторых ферментных систем печени, ускоряет метаболизм). Антациды, опиаты, антихолинергические ЛС и кетоконазол снижают (в случае однократного приема внутрь) биодоступность рифампицина. Изониазид и/или пиразинамид повышают частоту и тяжесть нарушений функции печени в большей степени, чем при назначении одного рифампицина, у больных с предшествующим заболеванием печени. Препараты ПАСК, содержащие бентонит (алюминия гидросиликат), следует назначать не ранее чем через 4 ч после приема препарата, так как возможно нарушение абсорбции.

Особые указания. На фоне лечения кожа, мокрота, пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет. Может стойко окрашивать мягкие контактные линзы.

В/в инфузию проводят под контролем АД; при длительном введении возможно развитие флебита.

Для предотвращения развития резистентности микроорганизмов необходимо применять в комбинации с другими противомикробными ЛС.

В случае развития гриппоподобного синдрома, не осложненного тромбоцитопенией, гемолитической анемией, бронхоспазмом, одышкой, шоком и почечной недостаточностью, у больных, получающих препарат по интермиттирующей схеме, следует рассмотреть возможность перехода на ежедневный прием. В этих случаях дозу увеличивают медленно: в первый день назначают 75-150 мг, а нужной терапевтической дозы достигают за 3-4 дня. В случае, если отмечены указанные выше серьезные осложнения, рифампицин отменяют. Необходимо контролировать функцию почек; возможно дополнительное назначение ГКС.

Терапия в период беременности (особенно в I триместре) возможна только по жизненным показаниям. При назначении в последние недели беременности может наблюдаться послеродовое кровотечение у матери и кровотечение у новорожденного. В этом случае назначают витамин К.

Женщинам репродуктивного возраста во время лечения следует применять надежные методы контрацепции (пероральные гормональные контрацептивы и дополнительные негормональные методы контрацепции).

В случае профилактического применения у бактерионосителей менингококка необходим строгий контроль за пациентами для того, чтобы своевременно выявить симптомы заболевания в случае возникновения резистентности к рифампицину.

При длительном применении показан систематический контроль картины периферической крови и функции печени. В период лечения нельзя применять микробиологические методы определения концентрации фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в сыворотке крови.

▣ РОКСИТРОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-макролид.

Синонимы: Акритроцин; БД-Рокс; Брилид; Веро-Рокситромицин; Ровенал; Роксид; Роксилор; Рокситромицин; Рокситромицин Лек; Рулид; Рулицин; Элрокс.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки диспергируемые 50 мг, таблетки покрытые оболочкой 50, 100, 150, 300 мг.

Химическое название. Эритромицин 9-[0-[(2-метоксиэтокси)метил]-оксим].

Фармакологическое действие. Полусинтетический антибиотик группы макролидов для приема внутрь. Оказывает бактериостатическое действие: связываясь с 50S субъединицей рибосом, подавляет реакции транслокации и транспептидации, процесс образования пептидных связей между аминокислотами и пептидной цепью, тормозит синтез белка рибосомами, в результате чего угнетает рост и размножение бактерий.

К препарату чувствительны: *Streptococcus* группы А и В, в т. ч. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*; *Neisseria meningitidis*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella*); *Bordetella pertussis*; *Listeria monocytogenes*; *Corynebacterium diphtheriae*; *Clostridium* spp.; *Mycoplasma pneumoniae*; *Pasteurella multocida*; *Ureaplasma urealyticum*; *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*; *Legionella pneumophila*; *Campylobacter* spp.; *Gardnerella vaginalis*. Непостоянно чувствительны: *Haemophilus influenzae*; *Bacteroides fragilis* и *Vibrio cholerae*. Устойчивы: *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. Стабилен в кислых средах.

Фармакокинетика. Абсорбция — быстрая. C_{\max} после приема внутрь 150 мг — 6.6 мг/л, TC_{\max} — 2.2 ч, после приема 300 мг — 9.6 мг/л и 1.5 ч соответственно. У детей C_{\max} (при 2-кратном приеме 2.5 мг/кг/сут) — 8.7-10.1 мг/л и достигается через 2 ч. Прием с интервалом в 12 ч обеспечивает сохранение эффективных концентраций в крови в течение 24 ч. C_{ss} в плазме при приеме 150 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней достигается между 2 и 4 днями и составляет 9.3 мг/л; при приеме 300 мг 2 раза в сутки в течение 11 дней — 10.9 мг/л.

Хорошо проникает в легкие (концентрация 5.6-3.7 мг/кг), в небные миндалины (2.6-1.7 мг/кг) и предстательную железу (2.8-2.4 мг/кг), внутрь клеток, особенно в нейтрофильные лейкоциты и моноциты, стимулируя их фагоцитарную активность. Практически не проникает через ГЭБ. Объем распределения — 31.2 л. Связь с белками плазмы (преимущественно с кислым гликопротеином, в меньшей степени — с альбуминами и липопротеинами) — 96 %, носит насыщаемый характер и уменьшается при концентрациях свыше 4 мг/л.

Метаболизируется частично. $T_{1/2}$ — 10.5-14 ч, у детей в возрасте от 1 мес до 13 лет — до 20 ч. Выводится преимущественно с каловыми массами (более 50 % активного вещества), остальная часть — почками (10 %), легкими (15 %). Менее 0.05 % принятой дозы выделяется с грудным молоком.

При тяжелой ХПН $T_{1/2}$ — 25 ч и АUC увеличивается, снижается почечный клиренс.

У пожилых пациентов (60-79 лет) увеличивается АUC и $T_{1/2}$, снижается почечный клиренс (снижение функции почек), однако количество выделяемого почками препарата не изменяется.

У больных с алкогольным циррозом печени $T_{1/2}$ и C_{\max} значительно увеличиваются.

Показания. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, бронхит, пневмония, бактериальные инфекции при ХОБЛ, панбронхиолит, бронхоэктатическая болезнь), ЛОР-органов (тонзиллит, синусит, средний отит), кожи и мягких тканей (рожа, флегмона, фурункулы, фолликулит, импетиго, пиодермия), мочевыводящих путей (уретрит, эндометрит, цервицит, вагинит, в т. ч. инфекции, передающиеся половым путем, кроме гонореи), полости рта (периодон-

тит), костей (периостит, хронический остеомиелит); скарлатина, дифтерия, коклюш, трахома, мигрирующие эритематозные высыпания, бруцеллез.

Профилактика менингококкового менингита у лиц, находившихся в контакте с больным.

Профилактика бактериемии у больных с эндокардитом после стоматологических вмешательств.

Противопоказания. Гиперчувствительность, одновременный прием эрготамина и дигидроэрготамина; беременность, период лактации, грудной возраст (до 2 мес).

С осторожностью. Печеночная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь, взрослым — 150 мг 2 раза в сутки, утром и вечером, до еды или 300 мг однократно. Курс лечения — от 5-12 дней при заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов, до 2-2.5 мес — при хроническом остеомиелите. При хламидийной и микоплазменных пневмониях — 14 дней, при легионеллезной пневмонии — до 21 дня.

При печеночной недостаточности — 150 мг 1 раз в сутки.

Детям (суспензия) — 5-8 мг/кг/сут (в зависимости от массы тела, вида возбудителя и тяжести инфекционного процесса), не более 10 дней.

Суспензию готовят непосредственно перед употреблением: мерную ложку наполняют водой и помещают в нее $1/2$ или 1 таблетку для приготовления суспензии для приема внутрь; когда таблетка распадется на мелкие гранулы сразу дать ребенку и запить водой.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, снижение аппетита, изменение вкуса и/или обоняния, боли в эпигастральной области, диарея (очень редко с кровью), метеоризм, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, холестатический или гепатоцеллюлярный острый гепатит, панкреатит, псевдомембранозный энтероколит; головокружение, головная боль, парестезия, аллергические реакции (бронхоспазм, крапивница, сыпь, гиперемия кожи, ангионевротический отек, анафилактический шок), развитие суперинфекции, кандидоз полости рта и влаглища, пигментация ногтей.

Передозировка. Лечение: промывание желудка, симптоматическое лечение, специфического антидота не существует.

Взаимодействие. Увеличивает абсорбцию дигоксина.

Увеличивает протромбиновое время при одновременном приеме с варфарином или фенпрокоуоном.

Увеличивает $T_{1/2}$ и АУС мидозалама (усиление и увеличение продолжительности действия).

Повышает концентрацию в плазме теофиллина, циклоспорина А (не требует коррекции режима дозирования).

Увеличивает сывороточную концентрацию астемизола, цизаприда, пимозиды, что приводит к удлинению интервала $Q-T$ и/или тяжелым аритмиям (необходим контроль ЭКГ).

Может вытеснять диопирамид из связи с белками плазмы, приводя к повышению его концентрации в сыворотке крови.

Эрготамин и эрготаминоподобные сосудосуживающие ЛС приводят к развитию «эрготизма», некрозу тканей конечностей.

Особые указания. При печеночной недостаточности осуществлять контроль функции печени.

▣ РУФОКРОМОМИЦИН

Фарм. группа: противоопухолевое средство — антибиотик.

Синоним — Брунеомицин.

Формы выпуска. *Парентерально*: порошок для приготовления раствора для инъекций 0,5 мг.

Химическое название. 5-Амино-6-(7-амино-5,8-дигидро-6-метокси-5,8-диоксо-2-хинолинил)-4-(2-гидрокси-3,4-диметоксифенил)-3-метил-2-пиридинкарбоновая кислота.

Фармакологическое действие. Противоопухолевое средство, антибиотик, получаемый из культуры *Streptomyces albus subsp. bruneomycini* и *Streptomyces echinatus*. Вызывает быструю избирательную блокаду синтеза ДНК в клетке. Высокая противоопухолевая активность обусловлена прочным связыванием с ДНК, что приводит к угнетению ее репликации и ферментативной деградации (переводит 50-80 % ДНК в кислоторастворимую фракцию). В течение 1,5 ч необратимо снижает концентрацию внутриклеточной ДНК на 70 % и образует одножелезные разрывы. Деградация РНК начинается позднее и выражена значительно слабее. В опухолевых клетках обнаруживается главным образом в ядре; во фракции дезоксирибонуклеопротеина обнаруживается около половины общего количества антибиотика. Не взаимодействует с очищенной ДНК, предварительно активируется ферментными системами клетки (даже в бесклеточных экстрактах ферментативно активируется, связывается с ДНК и дает характерные эффекты, наблюдаемые при действии антибиотика на целые клетки). Активированная форма крайне нестабильна. Супероксиддисмутаза или каталаза снижает активность, а генерация гидроксильных радикалов в ходе окислительно-восстановительных реакций в присутствии ионов Fe приводит к расщеплению дезоксирибозы ДНК. Угнетает кроветворение, вызывая лейкопению, тромбоцитопению и эритропению. Характерно последствие, проявляющееся в ухудшении показателей периферической крови на протяжении 7-10 сут после отмены препарата, с последующей постепенной нормализацией (число тромбоцитов восстанавливается медленнее, чем число лейкоцитов). На фоне развития лейкопении и тромбоцитопении происходит обеднение клеточными элементами костного мозга; подавляются ростки белой и красной крови, тромбоцитов (этим объясняется эффективность лечения полицитемии). Обладает мутагенным действием, вызывает разрывы и перестройки хромосом. Лимфотропность проявляется в изменениях, возникающих в тимусе, селезенке и лимфатических узлах; в субтоксических дозах вызывает их резкую атрофию: разрушение фолликулов, исчезновение лимфоидных элементов, разрежение и малоцветие красной пульпы селезенки; увеличение лимфатических узлов; выявляются лимфоциты в стадии дегенерации, митозы отсутствуют. Период клеточной деструкции в тимусе более продолжителен, чем в селезенке. Несмотря на резкое уменьшение размеров тимуса и селезенки, не снижает количество иммунокомпетентных клеток, не задерживает образования гематтотининов и гемолизинов. Не оказывает влияния на перенос иммунологической информации; в то же время заметно задерживает образование неполных антител, снижает интенсивность фагоцитоза макрофагами и подавляет функцию РЭС.

Фармакокинетика. Интенсивно связывается с белками крови, асцитической жидкости и тканей органов. Выводится почками и с желчью (преимущественно в виде малоактивных метаболитов). При в/в введении в терапевтических дозах в течение 24 ч обнаруживается во

всех органах, кроме мозга, особенно — в почках и селезенке. В большом количестве накапливается в опухолевой ткани. Концентрация в солидных опухолях через 1-2 ч после в/в введения в 4-17 раз выше, чем при пероральном приеме; через 24 ч следы препарата определяются в опухолевой ткани и асцитической жидкости (из крови он полностью исчезает в течение 5 ч).

Показания. Лимфогранулематоз; злокачественная неходжкинская лимфома, хронический лимфолейкоз (лейкемическая форма), опухоль Вильмса; нейробластома, устойчивая к другим противоопухолевым ЛС.

Противопоказания. Гиперчувствительность, терминальная стадия болезни; лейкопения, тромбоцитопения (связанные с предшествующей химио- или лучевой терапией); почечная недостаточность; лейкоз (алейкемические и сублейкемические формы), беременность, период лактации.

Режим дозирования. В/в: разовая доза для взрослых — 0.2-0.4 мг (100-200 мкг/кв. м), через каждые 48 ч; курсовая доза — 2-4 мг (1-2 мг/кв. м). Разовая доза для детей — 5-10 мкг/кг, 2 раза в неделю, курс лечения — 40-60 мкг/кг.

Внутри: взрослым — 300-400 мкг/сут (200 мкг/кв. м); поддерживающая длительная терапия — 100-200 мкг, 2-3 раза в неделю. Повторные курсы лечения проводят через 1.5-2 мес в сниженных дозах.

Побочные эффекты. Лейкопения, тромбоцитопения (могут быть отсроченными и появляться через 1-2 нед после окончания курса химиотерапии); геморрагический диатез; тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея; алоpecia, гингивит, стоматит, атопический дерматит; аллергические реакции; воспалительно-некротические очаги в месте инъекций; местный флебит; гастралгия.

Особые указания. Не обладает перекрестной устойчивостью с другими цитостатиками (штаммы опухолей, устойчивые к руфокромомицину, полностью сохраняют свою чувствительность к другим препаратам). Опухолевые клетки, потерявшие чувствительность к этилениминам, частично теряют свою чувствительность к руфокромомицину (поэтому при комбинированном лечении следует начинать с руфокромомицина, а затем переходить к алкилирующим препаратам и другим антибиотикам). В период лечения необходимо проводить регулярный контроль показателей периферической крови; наблюдение за общим состоянием пациента. Следует вводить строго в/в во избежание местного некроза окружающих тканей и инфильтратов.

Салазодиметоксин

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Состав: салазодиметоксин 500 мг.

Формы выпуска. *Внутри:* таблетки 0.5 г.

Химическое название. 5-[п-[N(2,4-Диметоксипиримидинил)-6]-сульфамидо]фенилазо]салициловая кислота.

Фармакологическое действие. Антибактериальное средство, оказывает противовоспалительное действие. Распадается в кишечнике, образуя 5-аминосалициловую кислоту и сульфадиметоксин, оказывающие противовоспалительное и антибактериальное бактериостатическое действие (против диплококков, *Streptococcus spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*). Обладает иммунокорректирующими свойствами. Малотоксичен. Действует в малых дозах.

Показания. Неспецифический язвенный колит, болезнь Крона; ревматоидный артрит (базисная терапия).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Взрослым — 0.5 г, 4 раза в день (или 1 г 2 раза в день), 3-4 нед, затем 0.5 г, 2-3 раза в день, в течение 2-3 нед. При тяжелых формах заболевания суточная доза в первые дни может достигать 4 г. Детям 3-5 лет в первые 7-14 дней — 0.5 г/сут, в последующие 2 нед — 0.25 г/сут, в остальные дни (до 40-50-го дня) — 0.125 г/сут; детям 5-7 лет — соответственно 0.8-1 г; 0.4-0.5 г и 0.2-0.25 г; 7-15 лет — 1-1.5 г; 0.5-0.75 г и 0.25-0.375 г (в 2-3 приема). Для профилактики рецидивов неспецифического язвенного колита и болезни Крона — длительно в уменьшающихся дозах: взрослым — по 0.5 г 1-2 раза в день, 2-6 мес, затем 0.25-0.5 г ежедневно или через день, 6-12 мес.

Побочные эффекты. Диспепсия, лейкопения, снижение Нв. Тошнота, рвота, головная боль, головокружение. Аллергические реакции.

Особые указания. Лечение проводить под тщательным медицинским наблюдением; необходимо регулярно контролировать картину крови.

☞ САНГВИНАРИН + ХЕЛЕРИТРИН

Фарм. группа: противомикробное средство.

Синоним — Сангвиритрин.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 5 мг.

Характеристика. Получают из травы маклеи сердцевидной (*Macleaya cordata* (Willd.) R. Br.) и маклеи мелкоплодной (*Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde) сем. маковых — Papaveraceae. Сангвиритрин представляет собой смесь бисульфатов 2 близких по структуре и свойствам четвертичных бензофенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина.

Фармакологическое действие. Обладает широким спектром противомикробной активности, действуя на грамположительные и грамотрицательные бактерии (рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Shigella*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Antracoides*, *Cryptococcus*), патогенные грибы рода *Microsporum*, *Trichophyton*, *Nocardia*, *Aspergillus*, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, в том числе полирезистентные штаммы микроорганизмов, а также *Actinomycetes* и некоторые патогенные простейшие (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*). В основе механизма противомикробного действия сангвиритрина лежит подавление бактериальной нуклеазы, нарушение процессов проницаемости клеточных стенок, перегородок деления, строения нуклеоида. Активен в отношении многих полирезистентных штаммов микроорганизмов. Обладает антихолинэстеразной активностью.

Показания. В комплексной терапии острых и хронических гнойно-воспалительных заболеваний: острые кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции); раневые инфекции и различные инфекционные осложнения, обусловленные патогенной микрофлорой (реконвалесцентное бактерионосительство); заболевания, связанные с нарушением нормальной микрофлоры (дисбактериозы), а также заболевания, вызванные патогенными грибами (фарингомикоз, кандидоз, микроспория и др.).

В составе комбинированной терапии — чувствительные и двигательные нарушения, связанные с заболеваниями и травматическими

повреждениями нервной системы (полиомиелит, детский церебральный паралич).

Противопоказания. Гиперчувствительность, эпилепсия, гиперкинезы, бронхиальная астма, стенокардия, печеночная и/или почечная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь (не разжевывая!), после приема пищи. Взрослым обычно назначают по 10 мг 3-4 раза в день (при необходимости суточная доза может быть повышена до 45 мг).

Детям 11-15 лет назначают 5-10 мг 3 раза в день (максимальная суточная доза — 30 мг).

Детям 4-10 лет — по 5 мг 3-4 раза в день (максимальная суточная доза — 20 мг).

Детям 1-3 лет — по 5 мг на каждый год жизни (максимальные дозы: 1 год — 5 мг в сутки, 2 года — по 5 мг 1-2 раза в сутки, 3 года — по 5 мг 2-3 раза в сутки).

Продолжительность курса лечения зависит от нозологической формы и тяжести заболевания и в среднем составляет:

при острых кишечных инфекциях (дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции) — 5-7 дней (при необходимости до 10 дней);

при дисбактериозах — до 10-14 дней;

при бактерионосительстве (бактериовыделении) — 7-14 дней;

при фарингомикозе и кандидозе — до 14 дней;

при микроспории — 4-5 нед.

Побочные эффекты. Аллергические реакции, тошнота, рвота, диарея, боль в животе.

Общие указания. Таблетки могут использоваться для приготовления водного раствора. Для уменьшения побочного действия рекомендуется назначать сангвиритрин после еды, вместе с сахаром или сиропом.

☞ САНГВИНАРИН + ХЕЛЕРИТРИН

Фарм. группа: противомикробное средство.

Синоним — Сангвиритрин.

Формы выпуска Наружно: линимент 1 %, раствор для наружного применения 0.2 %;

Местно: губка 20 × 20 × 5-9 мм, 50 × 50 × 5-9 мм, 100 × 100 × 5-9 мм.

Характеристика. Получают из травы маклеи сердцевидной (*Macleaya cordata* (Willd.) R. Br.) и маклеи мелкоплодной (*Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde) сем. маковых — Papaveraceae. Сангвиритрин представляет собой смесь бисульфатов 2 близких по структуре и свойствам четвертичных бензофенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина.

Фармакологическое действие. Обладает широким спектром противомикробной активности, действуя на грамположительные и грамотрицательные бактерии (рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Shigella*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Antracoides*, *Cryptococcus*), патогенные грибы рода *Microsporium*, *Trichophyton*, *Nocardia*, *Aspergillus*, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, в том числе полирезистентные штаммы микроорганизмов, а также *Actinomyces* и некоторые патогенные простейшие (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*). В основе механизма противомикробного действия сангвиритрина лежит подавление

ние бактериальной нуклеазы, нарушение процессов проницаемости клеточных стенок, перегородок деления, строения нуклеоида. Активен в отношении многих полирезистентных штаммов микроорганизмов. Обладает антихолинэстеразной активностью.

При местном применении (пластины) оказывает также противовоспалительное действие, стимулирует процессы заживления раны, хорошо впитывает раневое отделяемое и дренирует рану, трансформируясь при этом в гидроколлоидный, постепенно рассасывающийся гель. Способность пластин к рассасыванию обеспечивает, с одной стороны, длительное поступление сангвиритрина в рану, а с другой — исключает травматизацию формирующихся грануляций при смене повязки, продукты коллагенолиза стимулируют рост и созревание грануляционной ткани.

Показания. Профилактика гнойно-воспалительных заболеваний кожи у новорожденных и раневой инфекции у хирургических больных; инфекционно-воспалительные заболевания кожи и слизистых оболочек (в т. ч. инфицированные раны, пародонтит, пародонтоз, альвеолярная пиорея, язвенно-некротический гингивостоматит, афтозный стоматит); тонзиллит, отит; пиодермия, экзема, дерматомикоз, онихомикоз, поверхностный бластомикоз; открытые инфицированные переломы, ожоги, длительно незаживающие раны и трофические язвы. Заболевания среднего уха и наружного слухового прохода. Инфекционно-воспалительные заболевания матки и влагалища (эндоцервицит, кольпит, вульвит, эрозия шейки матки, инфицированные послеоперационные раны), в т. ч. у беременных женщин.

Противопоказания. Гиперчувствительность, эпилепсия, грибковые поражения кожи с явлениями экзематизации.

Режим дозирования. Наружно: при поверхностном бластомикозе — смазывают очаги поражения линиментом ежедневно, 1-2 раза в сутки, в течение 4-7 дней; для лечения длительно незаживающих ран и язв линимент накладывают на раневую поверхность при перевязках ежедневно или через 1-2 дня.

Местно: при стоматитах — производят аппликацию линимента на пораженные участки слизистой оболочки полости рта 2-3 раза в сутки, в течение 2-5 дней.

Раствор: при лечении наружного отита после очистки слухового прохода вводят турунды, смоченные 0.2 % спиртовым раствором сангвиритрина, на 10-15 мин 2-3 раза в сутки. Продолжительность лечения — не менее 2 нед. При хроническом гнойном среднем отите, после тщательного туалета среднего уха, закапывают 0.2 % спиртовой раствор по 5-8 кап 3 раза в сутки.

Гнойно-воспалительные заболевания кожи у новорожденных — 0.2 % водно-спиртовым раствором смачивают кожные складки 2 раза в сутки в течение первых 5-6 дней жизни.

При стоматитах производят аппликацию 0.2 % спиртового раствора 2-3 раза в сутки, в течение 2-5 дней. У детей младше 5 лет — 0.005 % раствор.

Открытые инфицированные переломы — 0.01 %—0.1 % водный раствор.

Гинекология: примочки 0.005 %—0.01 % теплого водного раствора 1-2 раза в сутки в течение 5-10 дней.

Пародонтит: турундочки, смоченные 0.2 % водно-спиртовым или 0.01 %—0.1 % водным раствором.

Максимальная суточная доза у взрослых и детей старше 5 лет: водно-спиртового раствора — 15 мл, водных растворов — 30 мл; у детей до 5 лет — 10 и 20 мл соответственно.

Лечение альвеолярной пиорреи (пародонтоз) осуществляется врачом-стоматологом в соответствии с инструкцией.

Пластина: для лечения ожогов, поверхностных инфицированных ран, трофических язв — пластину вырезают по размеру раны и накладывают на всю раневую поверхность, затем закрывают сухой асептической повязкой. При наличии раневой полости (раны после вскрытия абсцессов, флегмон, нагноившиеся послеоперационные раны и др.) после соответствующей обработки вводят полоски пластины в полость, рыхло тампонируют, сверху помещают дополнительную пластину и закрывают рану стерильной салфеткой или бинтом. Перевязки производят через 1-2 дня, в зависимости от состояния раны и степени рассасывания пластины. Показанием к смене повязки служит полный или частичный лизис пластины. Курс лечения и число перевязок зависят от скорости заживления.

При пародонтозе после удаления зубных отложений и выскабливания патологических десневых карманов в них вводят соответствующих размеров полоски пластины. Процедуру повторяют ежедневно или через день, в зависимости от рассасывания пластины.

При стоматитах проводят аппликацию на обработанную поверхность язвы или эрозии 2-3 раза в день, причем после первой процедуры, выполненной врачом, больной может повторные аппликации проводить самостоятельно; курс лечения — 5-6 сут.

В гинекологической практике при лечении кольпитов вводят во влагалище в виде тампона, при эрозии слизистой оболочки производят аппликацию пластины на ее поверхность. Процедуру повторяют ежедневно или через день. Курс лечения — 10-15 дней.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: зуд, гиперемия кожи; жжение, болезненность (в месте нанесения препарата).

Особые указания. Жжение и болезненность при использовании раствора или линимента можно устранить добавлением 0.5 % раствора прокаина. Стягивающую боль в области раны после применения пластины устраняют пропитыванием губки 0.9 % раствором NaCl или 0.25 % раствором прокаина.

📖 СЕКНИДАЗОЛ

Фарм. группа: противомикробное и противопротозойное средство.

Синоним — Секнидазол.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления раствора для приема внутрь 0.5, 2 г, 250 мг.

Химическое название. альфа,2-Диметил-5-нитро-1н-имидазол-1-этанол

Фармакологическое действие. Противомикробный бактерицидный препарат — синтетическое производное нитроимидазола. Активен в отношении облигатных анаэробных бактерий (споро- и неспорообразующих), возбудителей некоторых протозойных инфекций: *Trichomonas spp.*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*. Неактивен в отношении аэробных бактерий. Увеличивает чувствительность опухолей к облучению, вызывает сенсбилизацию к алкоголю (тетурамоподобное действие). Взаимодействует с ДНК, вызывает нарушение спиральной структуры, разрыв нитей, подавление синтеза нуклеиновых кислот и гибель клетки.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая, биодоступность — 80 %. Метаболизируется в печени. TC_{max} после однократного приема внутрь 2 г — 4 ч. Выводится почками — 72 ч (16 % от принятой дозы). Секретируется в грудное молоко, проникает через плацентарный барьер.

Показания. Уретрит, вагинит, амебиаз кишечника, амебиаз печени, лямблиоз.

Противопоказания. Гиперчувствительность, органические заболевания ЦНС, беременность, период лактации, заболевания крови (в т. ч. в анамнезе).

Режим дозирования. Внутрь, запивая небольшим количеством жидкости. Уретрит, вагинит, лямблиоз: 2 г однократно. Амебиаз кишечника (гистологическая форма): взрослым — 2 г, однократно, детям — 30 мг/кг, однократно. Бессимптомный амебиаз (форма *tinuta* — малая предцистная кишечная форма и цистная форма): взрослым — 2 г, детям — 30 мг/кг, 1 раз в день, в течение 3 дней. Амебиаз печени: взрослым — 1.5 г/сут, детям — 30 мг/кг/сут, однократно или разделить на несколько приемов в течение 5 дней. В период гнойной фазы печеночного амебиоза лечение необходимо сочетать с удалением гноя из абсцесса.

Побочные эффекты. Тошнота, гастралгия, «металлический» привкус во рту, глоссит, стоматит, аллергические реакции, лейкопения; головокружение, нарушения координации движений, атаксия, парестезии, полиневропатия.

Взаимодействие. Аналогично дисульфираму вызывает непереносимость этанола. Усиливает действие непрямых антикоагулянтов. Не рекомендуется сочетать с недеполяризирующими миорелаксантами (векорония бромид). При одновременном приеме с препаратами Li^+ повышает его концентрацию в плазме. При сочетании с амоксициллином увеличивается активность в отношении *Helicobacter pylori* (амоксициллин подавляет развитие резистентности).

Особые указания. В период лечения необходимо избегать употребления этанола. Длительное введение желательно проводить под контролем формулы крови. При лейкопении возможность продолжения лечения зависит от риска развития инфекционного процесса. Появление атаксии, головокружения и любое другое ухудшение неврологического статуса больных требует прекращения лечения. Может иммобилизовать трепонемы и приводить к ложноположительному тесту Нельсона.

☞ СИЗОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синоним — Сизомицин.

Формы выпуска. *Парентерально:* раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10, 50 мг/мл.

Химическое название. 0-3-Дезокси-4-С-метил-3-(метиламино)-бета-L-арабинопиранозил-(1-6)-0-[2,6-диамино -2,3,4,6-тетрадезоксигальфа-D-глицерогекс-4-енпиранозил-(1-6)-2-дезоксигидрокси-D-стрептамин (в виде сульфата).

Фармакологическое действие. Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Обладает бактерицидным действием, подавляет синтез белка на уровне рибосом. По активности превосходит гентамицин. Активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в т. ч. *Staphylococcus spp.*, устойчивых к пенициллину и антибиотикам других групп;

не действует на *Bacteroides spp.* и другие анаэробы, вирусы, простейшие.

Фармакокинетика. При в/м введении быстро всасывается, $T_{C_{max}}$ — 0,5-1 ч, при в/в капельном введении — 15-30 мин; в терапевтических концентрациях (3-5 мкг/мл) в крови обнаруживается в течение 8-12 ч. Плохо проникает через ГЭБ, при менингите проникает в СМЖ. Выводится почками в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации; в моче при этом создается высокая концентрация препарата. При приеме внутрь абсорбция низкая.

Метаболизируется в печени путем конъюгации. $T_{1/2}$ — 2-2,5 ч. Имеет место enteroпеченочная циркуляция. Не кумулирует в организме.

Показания. Гнойно-септические заболевания (сепсис, менингит, перитонит, септический эндокардит); инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания (пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легких); инфекции почек и мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, уретрит); инфицированные ожоги.

Противопоказания. Гиперчувствительность, азотемия (остаточный азот в крови выше 100 мг %); заболевания слухового и вестибулярного аппаратов, связанные с невритом VIII пары черепно-мозговых нервов; миастения.

Режим дозирования. В/м или в/в капельно. При инфекциях почек и мочевыводящих путей разовая доза для взрослых — 1 мг/кг, суточная — 2 мг/кг (вводится в 2 приема). При тяжелых гнойно-септических, инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания разовая доза для взрослых — 1 мг/кг, суточная — 3 мг/кг 3 раза в сутки. Для новорожденных и детей до 1 года суточная доза — 4 мг/кг (максимальная — 5 мг/кг), 1-14 лет — 3 мг/кг (максимальная — 4 мг/кг), старше 14 лет — доза взрослых. Суточную дозу для новорожденных распределяют на 2 введения, детям остальных возрастных групп — на 3 введения. Продолжительность лечения у детей и взрослых — 7-10 дней.

Растворы сизомидина готовят непосредственно перед введением. Для в/в капельного введения добавляют к разовой дозе антибиотика для взрослых 50-100 мл 5 % раствора декстрозы или 0,9 % раствора NaCl, для детей — 30-50 мл 5 % раствора декстрозы. Скорость введения взрослым — 60 кап/мин, детям — 8-10 кап/мин. В/в вливания производят в течение 2-3 дней, затем переходят на в/м инъекции.

Побочные эффекты. Нефротоксичность (протеинурия, азотемия, олигурия), ототоксичность (вестибулярные и лабиринтные нарушения, снижение слуха), повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, отек). При в/в введении — перифлебит, флебит, редко — ослабляющее действие.

Передозировка. Симптомы: блокада нервно-мышечной проводимости, паралич дыхательной мускулатуры.

Лечение: при первых признаках развития симптомов передозировки — введение CaCl₂ и прозерина; при необходимости больного переводят на ИВЛ.

Взаимодействие. ЛС, оказывающие ото- и нефротоксическое действие (стрептомицин, канамицин, гентамицин, флоримицин, мономицин, ристомицин, полимиксин В), диуретики, недеполяризующие миорелаксанты повышают риск развития побочных эффектов.

Особые указания. Перед назначением антибиотика следует определить чувствительность к нему выделенных возбудителей, используя

диски, содержащие 10 мкг сизомицина, по методике, указанной в инструкции по применению дисков. При диаметре зон более 15 мм выделенный микроорганизм считается чувствительным к сизомицину, менее 14 мм — устойчивым. Детям раннего возраста (первые недели жизни) применяют только по жизненным показаниям.

Во время лечения необходимо контролировать функцию почек, печени, вестибулярного аппарата и слуха (не реже 1 раза в неделю), концентрацию сизомицина в крови, которая не должна превышать 6 мкг/мл.

Сизомизин в 0.9 % растворе NaCl можно назначать больным сахарным диабетом: внутрь, при кишечных инфекциях, в суточной дозе 10-15 мг/кг.

☞ **Солюсурьмин**

Фарм. группа: противопротозойное средство.

Формы выпуска. *Парентерально:* раствор для внутривенного и подкожного введения 200 мг/мл.

Химическое название. Динатриевая соль комплексного соединения пятиосновой сурьмы и глюконовой кислоты.

Фармакологическое действие. Противопротозойное средство. Препарат сурьмы. Активен в отношении лейшманий.

Показания. Висцеральный лейшманиоз, кожный лейшманиоз.

Противопоказания. Гиперчувствительность, кахексия, тяжелые поражения внутренних органов, сопутствующие инфекционные заболевания.

Режим дозирования. В/в или п/к: при висцеральном лейшманиозе: суточная доза — 100-150 мг, курсовая — 1.4-1.8 г. Суточную дозу вводят детям в 1 прием, взрослым — в 2 приема. Курс лечения — 1-3 нед. При кожном лейшманиозе: суточная доза — 70-100 мг, курсовая — 1.4-1.8 г. Курс лечения — 3-4 нед.

Побочные эффекты. Диспептические расстройства. Аллергические реакции.

Особые указания. При назначении по «жизненным» показаниям противопоказания не учитываются.

При осложнениях лейшманиозов вторичной бактериальной инфекцией назначают одновременно антибиотики или сульфаниламидные ЛС.

☞ **СПАРФЛОКСАЦИН**

Фарм. группа: противомикробное средство — фторхинолон.

Синонимы: Респара; Спарфло.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки покрытые оболочкой 100, 200 мг

Химическое название. 5-Амино-1-циклопропил-7-(цис-3,5-диметил-1-пиперазинил)-6,8-дифтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолин карбоновая кислота.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство, производное фторхинолона, подавляет бактериальную ДНК-гиразу, деспирализующую участки хромосомных молекул ДНК.

Является бактерицидным противомикробным препаратом широкого спектра действия (прежде всего в отношении грамотрицательной флоры, в этом плане близок к аминогликозидам). Активность несколько снижается при кислых значениях pH. На грамположительные микроорганизмы оказывает бактерицидное действие только в пе-

риод деления, на грамотрицательные организмы — и в период покоя, поскольку влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки.

Предотвращает транскрипцию генетического материала бактерий, необходимого для их нормального метаболизма, что приводит к быстрому снижению способности бактерий к делению. В результате его действия не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибактериальным ЛС, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклинам и многим другим антибиотикам.

К спарфлоксацину высокочувствительны: *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter* spp., *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus* (индолположительные и индолотрицательные), *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia*; *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella* spp., *Neisseria*, *Moraxella*, *Acinetobacter* spp., *Brucella*; *Staphylococcus*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Chlamydia* spp., *Xanthomonas maltophilia*.

Умеренно чувствительны: *Gardnerella*, *Flavobacterium* spp., *Alcaligenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium fortuitum*.

Считаются чувствительными: *Enterococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia asteroides*.

За некоторыми исключениями, анаэробные микроорганизмы являются умеренно чувствительными (например, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) или устойчивыми (например, *Bacteroides*).

Не эффективен против *Treponema pallidum*. Резистентность к препарату развивается крайне медленно, поскольку практически не остаются персистирующих микроорганизмов и у бактериальных клеток нет ферментов, инактивирующих его.

Не отмечено перекрестной резистентности к другим противомикробным ЛС.

По активности в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и других грамотрицательных бактерий уступает ципрофлоксацину.

$T_{1/2}$ длиннее, чем у ципрофлоксацина, поэтому назначается 1 раз в день.

Подобно ципрофлоксацину не взаимодействует с теофилином (не подавляет активность микросомальных ферментов печени).

По способности вызвать фотосенсибилизацию ближе к ломефлоксацину, чем к другим фторхинолонам.

Обладает постантибиотическим эффектом: микроорганизмы не размножаются в течение 0.5-4 ч после исчезновения препарата из плазмы.

Фармакокинетика. Абсорбция после приема внутрь — около 90 %. Абсорбция не изменяется при приеме вместе с пищей и молоком.

Хорошо распределяется в тканях организма (исключая ткань, богатую жирами, например нервную ткань), концентрация в тканях и жидкостях нижних дыхательных путей превышает концентрацию в плазме. Обнаруживается в высоких концентрациях в альвеолярных макрофагах. Терапевтические концентрации достигаются в слюне, желчи, кишечнике, органах брюшной полости и малого таза, почках

и мочевыводящих органах, ткани легких, бронхиальном секрете, костной ткани, мышцах, синовиальной жидкости и суставных хрящах, перитонеальной жидкости, коже. Концентрация в СМЖ и внутриглазной жидкости — 10 % от концентрации в плазме.

Объем распределения — 2-3 л/кг, связь с белками плазмы — около 45 %. $T_{C_{max}}$ после приема внутрь 400 мг — 3-6 ч, концентрация в тканях в 2-12 раз выше, чем в плазме. Сывороточная концентрация имеет линейную зависимость от величины принятой дозы.

Метаболизируется в печени, выводится с каловыми массами (30-50 %) и мочой (тубулярная фильтрация и канальцевая секреция), из них в неизмененном виде около 10 % от перорально принятой дозы. $T_{1/2}$ — 16-30 ч, у больных с почечной недостаточностью — длиннее. При ХПН снижается процент препарата, выводимого через почки, но при КК выше 20 мл/мин его кумуляции в организме не происходит, поскольку параллельно этому увеличиваются метаболизм и выведение с каловыми массами.

Показания. Инфекции дыхательных путей, вызванные «проблемными» возбудителями (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli*); инфекции среднего уха, придаточных пазух носа, особенно если они вызваны грамотрицательными возбудителями, включая *Pseudomonas*, или *Staphylococcus*; инфекции глаз, почек и мочевыводящих путей, половых органов (в т. ч. аднексит), негонорейный уретрит, простатит; инфекции брюшной полости (например, бактериальные инфекции ЖКТ, желчных путей, перитонит), кожи и мягких тканей, костей и суставов (например, остеомиелит), сепсис, инфекции на фоне иммунодефицита, например на фоне лечения иммунодепрессивными ЛС, или у больных с нейтропенией. Гонорея, хламидиоз. Лепра.

Противопоказания. Гиперчувствительность, эпилепсия, возраст до 18 лет (незавершенный процесс формирования скелета), удлиненный интервал $Q-T$ или другие факторы, способствующие развитию аритмий (гипокалиемия, значительная брадикардия, ХСН, фибрилляция предсердий), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелая почечная недостаточность; беременность, период лактации.

С осторожностью. Атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, эпилептический синдром, условия жизни (профессиональной деятельности), не позволяющие ограничивать инсоляцию, ХПН.

Режим дозирования. Взрослым, внутрь, независимо от приема пищи (не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости).

Длительность лечения зависит от характера и тяжести заболевания и вида возбудителя.

Пневмония, обострение хронического бронхита, синусит: в первый день 400 мг однократно, далее по 200 мг/сут в течение 10 дней; пациентам с КК менее 50 мл/мин — в первый день 400 мг однократно, далее по 200 мг каждые 48 ч.

Инфекции мочевыводящих путей: в первый день 200 мг однократно, далее по 100 мг 1 раз в день в течение 10-14 дней.

Острый гонорейный уретрит: 200 мг однократно.

Негонококковый уретрит: в первый день 200 мг однократно, далее по 100 мг 1 раз в день в течение 6 дней.

Лепра: по 200 мг 1 раз в день в течение 12 нед.

Побочные эффекты. Тошнота, диарея, рвота, диспепсия, боль в области живота, метеоризм, снижение аппетита; головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, тревожность, тремор; сон-

ливость, периферическая паралгезия (аномалия восприятия чувства боли), повышенное потоотделение, внутричерепная гипертензия, тревожность, «кошмарные» сновидения, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, психотические реакции, удлинение интервала Q—T, тромбоз церебральных артерий; нарушения вкуса и обоняния, нарушение зрения (например, диплопия, изменение цветовосприятия), шум в ушах, снижение слуха; тахикардия; «приливы» крови к коже лица, мигрень, обморочные состояния, эозинофилия, лейкопения, гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения; лейкоцитоз, тромбоцитоз, гемолитическая анемия, гипопротромбинемия; повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, холестатическая желтуха (особенно у пациентов с перенесенными заболеваниями печени); гиперкреатининемия, гипербилирубинемия; гипергликемия, гематурия; кристаллурия (прежде всего при щелочной моче и низком диурезе); зуд, лекарственная лихорадка, точечные кровоизлияния (петехии); узловая эритема, мультиформная экссувативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); гепатит, гепатонекроз; отек лица, сосудов или гортани; одышка; артралгия, астения, миалгия, тендовагинит, фотосенсибилизация.

Взаимодействие. Практически не влияет на концентрацию в крови теофилина, пероральных гипогликемических ЛС, непрямых антикоагулянтов.

НПВП (исключая АСК) повышают риск развития судорог.

Пероральный прием совместно с Fe содержащими ЛС, сукральфатом и антацидными препаратами, содержащими Mg^{2+} , Al^{3+} и Ca^{2+} , Zn^{2+} , а также соли Fe, приводит к снижению всасывания спарфлоксацина (его следует назначать либо за 1-2 ч до, либо не менее чем через 4 ч после).

Пища также замедляет скорость всасывания, однако не меняет его полноту, так что пик его концентрации отмечается примерно на 30 мин позднее, чем при приеме натощак.

Метоклопрамид ускоряет абсорбцию, что приводит к уменьшению промежутка времени до достижения его C_{max} в плазме.

Не рекомендуется одновременный прием с антиаритмиками класса Ia и III, безпридилом, эритромицином, астемизолом, цизапридом, пентамидином, трициклическими антидепрессантами и фенотиазином.

При сочетании с другими противомикробными ЛС обычно наблюдается синергизм (β -лактамы антибиотики, аминогликозиды, клиндамицин, метронидазол); может успешно применяться в комбинации с азлоциллином и цефтазидимом при инфекциях, вызванных *Pseudomonas*; с мезлоциллином, азлоциллином и другими β -лактамами антибиотиками — при стрептококковых инфекциях; с изоксазолпенициллинами и ванкомицином — при стафилококковых инфекциях; с метронидазолом и клиндамицином — при анаэробных инфекциях.

При одновременном применении с циклоспорином отмечается увеличение сывороточного креатинина, поэтому необходим контроль этого показателя 2 раза в неделю.

Особые указания. Следует избегать УФ-облучения в период лечения и в течение 3 дней после его окончания.

Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи.

Во время лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.

☞ СПЕКТИНОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик трициклический.

Синонимы: Кирин; Тробицин.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для инъекций 2 г.

Химическое название. [2R-(2альфа, 4а бета, 5а бета, 6бета, 7бета, 8бета, 9альфа, 9а альфа, 10а бета)] -Декагидро-4а, 7, 9-тригидрокси-2-метил-6, 8-бис(метиламино)-4Н-пирано[2, 3-б][1, 4]бенздиоксин-4-он (в виде дигидрохлорида).

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Фармакологическое действие. Антибиотик широкого спектра действия, продуцируемый грибами рода *Streptomyces*. Аминоциклическое соединение, сходное по структуре с канамицином и гентамицином, не является аминогликозидом и не обладает присущими им токсическими эффектами.

Действует преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы, наиболее активен в отношении *Neisseria gonorrhoeae* (в т. ч. неустойчивые, продуцирующие пенициллиназу гонококки или резистентные виды с устойчивостью, опосредованной хромосомами). Бактериостатик: нарушает синтез белка в бактериальной клетке, связываясь с 30S субъединицей рибосом. На чувствительные микроорганизмы в более высоких концентрациях может действовать бактерицидно, нарушая целостность клеточных мембран. Неактивен в отношении *Chlamydia spp.* и *Treponema pallidum*.

Фармакокинетика. Абсорбция после приема внутрь низкая, после в/м введения высокая. Связь с белками плазмы незначительна. $T_{C_{max}}$ — 1 ч после однократного в/м введения в дозе 2 г и 2 ч — после введения в дозе 4 г; C_{max} составляет 100 и 160 мкг/мл соответственно, повторные введения незначительно повышают концентрацию в плазме (препарат не кумулирует) при нормальной функции почек. Концентрируется в моче; в слюне определяется в незначительных концентрациях. Объем распределения — 0.33 л/кг.

$T_{1/2}$ — 1-3 ч, полностью выводится через 48 ч (преимущественно почками — 75 % в неизменном виде). При почечной недостаточности (КК менее 20 мл/мин) $T_{1/2}$ — 10-30 ч. Выводится в ходе гемодиализа на 50 %.

Показания. Острый гонорейный уретрит и простатит у мужчин, острый гонорейный цервицит и проктит у женщин, вызванные чувствительными штаммами *Neisseria gonorrhoeae*, при непереносимости β-лактамных антибиотиков.

Профилактика после половых контактов с больными гонореей.

Противопоказания. Гиперчувствительность, период новорожденности.

С осторожностью. Беременность, период лактации.

Режим дозирования. Глубоко в/м, при неосложненной гонорее — однократно 2 г или в виде 2 инъекций в разные места — 4 г. При инфекции или подозрении на нее можно ввести повторную дозу.

Детям при массе тела до 45 кг — 40 мг/кг, однократно; свыше 45 кг — 2 г в/м однократно.

Побочные эффекты. Болезненность в месте введения, аллергические реакции (крапивница, зуд, гиперемия кожи, озноб, лихорадка, анафилактический шок); снижение диуреза, повышение концентрации мочевины; головокружение, тошнота, рвота, спазмы в животе, снижение Hb, гематокрита, КК, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЦФ.

Особые указания. Рекомендуются для приготовления спектино-мицина растворитель содержит бензиловый спирт, с применением которого связывают развитие синдрома смертельного удушья у новорожденных детей.

Больным следует проводить серологические тесты на сифилис.

При острой гонорее эффективен в тех случаях, когда предшествующая антибиотикотерапия не имела должного результата.

Для предупреждения инфекции половому партнеру-мужчине следует пользоваться презервативом; для предупреждения реинфекции может потребоваться одновременное лечение партнера.

▣ СПИРАМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-макролид.

Синоним — Ровамицин.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки покрытые оболочкой 1.5, 3 млнМЕ;

Парентерально: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1.5 млн МЕ.

Химическое название. 9-О-[2,3,4,6-Тетрадезокси-4-(диметиламино)-D-эритрогексапирозинил] лейкомицин V.

Фармакологическое действие. Природный антибиотик из группы макролидов, действует бактериостатически (при использовании в высоких дозах может действовать бактерицидно в отношении более чувствительных штаммов): подавляет синтез белка в микробной клетке за счет обратимого связывания с 50S субъединицей рибосом, что приводит к блокаде реакций транспептидации и транслокации. В отличие от 14-членных макролидов, способен соединяться не с одним, а с тремя (I-III) доменами субъединицы, что, возможно, обеспечивает более стойкое связывание с рибосомой и, следовательно, более длительный антибактериальный эффект.

Может накапливаться в высоких концентрациях в бактериальной клетке. В отличие от эритромицина, не стимулирует перистальтику ЖКТ.

К препарату чувствительны следующие микроорганизмы: *Staphylococcus spp.* (в т. ч. штаммы *Staphylococcus aureus*, чувствительные к метициллину), *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.*, *Legionella pneumophila*, *Trponema spp.*, *Leptospira spp.*, *Campylobacter spp.*, *Toxoplasma gondii*. Умеренно чувствительны: *Haemophilus influenzae*. Устойчивы к спирамицину: *Enterobacteriaceae spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas spp.*

Существует перекрестная устойчивость между спирамицином и эритромицином.

В настоящее время назначают обычно для лечения токсоплазмоза беременных и врожденного токсоплазмоза (в качестве альтернативы — комбинация пириметамина с сульфадиазином более эффективна, однако спирамицин более безопасен — не выявлено тератогенно-

го действия). Спирамицин снижает риск передачи токсоплазмоза от беременной женщины плоду; не влияет на тяжесть болезни у уже инфицированного плода.

Фармакокинетика. Абсорбция — неполная, биодоступность при приеме внутрь — 33-39 % (от 10 до 69 %). Скорость всасывания меньше, чем эритромицина, что, очевидно, обусловлено высоким показателем рКа (7.9) спирамицина, что дает основание предполагать высокую степень ионизации в кислом содержимом желудка. Прием с пищей снижает биодоступность на 50 % и увеличивает TC_{max} . TC_{max} после приема внутрь — 3-4 ч, при в/в введении — к концу инфузии; C_{max} при приеме внутрь в дозе 1 г — 1 мкг/мл, в дозе 2 г — 1.6-3.1 мкг/мл, при в/в введении 500 мг — 2.3 мкг/мл.

Связь с белками плазмы — 10-25 %.

Не проникает в СМЖ, хорошо проникает в ткани и жидкости организма (в т.ч. в грудное молоко). Концентрация в легких — 20-60 мкг/г, в миндалинах — 20-80 мкг/г, в синусах при воспалении — 75-110 мкг/г, в костной ткани — 5-100 мкг/г, в селезенке, печени, почках — 57 мкг/г. Проникает через плацентарный барьер (концентрация в крови плода составляет 50 % от концентрации в сыворотке крови матери). Концентрации в ткани плаценты в 5 раз выше, чем соответствующие концентрации в сыворотке крови. Высокие концентрации достигаются в желчи (15-40 раз выше, чем в сыворотке крови), полиморфно-ядерных лейкоцитах. Объем распределения большой и переменный — 383-660 л.

Очень медленно метаболизируется в печени, выводится с желчью (более 80 % дозы) и почками (4-14 %); возможна кишечнo-печеночная рециркуляция. $T_{1/2}$ при в/в введении: молодые люди (18-32 года) — 4.5-6.2 ч, пожилые (73-85 лет) — 9.8-13.5 ч; при приеме внутрь — 5.5-8 ч.

Показания. Токсоплазмоз во время беременности (в качестве альтернативного средства).

Бактериальные инфекции (препарат второго выбора), вызванные чувствительными микроорганизмами: острая внебольничная пневмония, (в т.ч. атипичная, вызванная *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*), обострение хронического бронхита, острый бронхит; синусит, тонзиллит, отит; остеомиелит, артрит; экстрагенитальный хламидиоз, простатит, уретриты различной этиологии; заболевания, передающиеся половым путем (в т.ч. генитальный хламидиоз, сифилис, гонорея и их сочетание).

Инфекции кожи: рожа, инфицированные дерматозы, абсцесс, флегмоны (в т.ч. в стоматологии).

Токсоплазмоз; профилактика менингококкового менингита среди лиц, контактировавших с больным не более чем за 10 дней до его госпитализации. Профилактика острого суставного ревматизма.

Лечение бактерионосительства возбудителей коклюша и дифтерии.

Противопоказания. Гиперчувствительность, детский возраст (для в/в инфузий), период лактации.

С осторожностью. Обструкция желчных протоков или печеночная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь, в/в.

Внутрь: взрослым — 3-6 млн МЕ 2 раза в сутки или по 1.5-3 млн МЕ 3 раза в сутки. При тяжелых инфекциях доза может быть увеличена до 6-7.5 млн МЕ 2 раза в сутки. Детям с массой тела более 20 кг — 150 тыс. МЕ/кг/сут в 3 приема; до 10 кг — 375-750 тыс. МЕ 2

раза в сутки; детям с массой тела 10-20 кг — 0.75-1.5 млн МЕ 2 раза в сутки; детям с массой тела более 20 кг — 75 тыс. МЕ/кг 2 раза в сутки.

В/в капельно (в течение 1 ч): только взрослым, растворив содержимое флакона в 4 мл воды для инъекций, добавляют к 100 мл 5 % раствора декстрозы. При пневмонии — 1.5 млн МЕ каждые 8 ч, в тяжелых случаях дозу удваивают.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд), болезненность в месте в/в введения; редко — повышение активности АЛТ и ЩФ.

В единичных случаях — тромбоцитопения, удлинение интервала Q—T на ЭКГ, холестатический гепатит, острый колит, язвенный эзофагит, повреждение слизистой оболочки кишечника.

Взаимодействие. С осторожностью назначают с ЛС, содержащими дегидрированные алкалоиды спорыньи.

Комбинация леводопы и карбидопы — увеличение $T_{1/2}$ леводопы, что может быть обусловлено подавлением спирамицином абсорбции карбидопы вследствие изменения перистальтики ЖКТ.

В отличие от эритромицина (родственного макролида), в метаболизме спирамицина не принимают участие изоферменты системы Р-450 печени, он не взаимодействует с циклоспорином или теофиллином.

Особые указания. Даже при наличии выраженных нарушений функции почек нет необходимости в коррекции режима дозирования.

При назначении кормящим женщинам необходимо прекратить кормление, поскольку возможно проникновение в грудное молоко.

У спирамицина не выявлено тератогенного действия, поэтому можно без опасения применять у беременных женщин. Уменьшение риска передачи токсоплазмоза плоду во время беременности отмечается с 25 до 8 % при использовании в I триместре, с 54 до 19 % — во II и с 65 до 44 % — в III триместре.

У пациентов с заболеваниями печени необходимо периодически контролировать функцию печени в период лечения.

☞ **Стрепсилс плюс**

Фарм. группа: противомикробное комбинированное средство.

Состав: амилметакрезол 0.223 мг, дихлорбензиловый спирт 0.446 мг, лидокаина гидрохлорид 0.6 мг — 100 мл.

Формы выпуска. Местно: спрей для местного применения, таблетки для рассасывания.

Фармакологическое действие. Антисептический препарат, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов *in vitro*, обладает противогрибковым действием. Оказывает также местноанестезирующее и противоотечное действие.

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки.

Противопоказания. Гиперчувствительность, детский возраст (до 12 лет).

Режим дозирования. Местно. Взрослым и детям старше 12 лет — каждые 2-3 ч рассасывать по 1 таблетке или применять в виде спрея. Максимальная суточная доза — 8 таблеток.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Особые указания. При назначении больным сахарным диабетом необходимо учитывать, что 1 таблетка содержит 2.6 мг сахара.

▣ Стрепсилс с витамином С

Фарм. группа: противомикробное комбинированное средство.

Состав: амилметакрезол 0.6 мг, аскорбиновая кислота 100 мг, ди-хлорбензиловый спирт 1.2 мг.

Формы выпуска. *Местно:* таблетки для рассасывания.

Фармакологическое действие. Антисептический препарат для местного применения. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и некоторых грибов. Уменьшает заложенность носа.

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Местно, взрослым и детям — каждые 2-3 ч рассасывать по 1 таблетке. Максимальная суточная доза — 8 таблеток.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Передозировка. Симптомы: дискомфорт со стороны ЖКТ.

Особые указания. При назначении больным сахарным диабетом необходимо учитывать, что 1 таблетка содержит 2.6 мг сахара.

▣ СТРЕПТОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синонимы: Стрептомицин; Стрептомицин-КМП; Стрептомицин-хлоркальциевый комплекс.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0.5, 1 г, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций 0.5, 1 г, 100, 200, 250 мг.

Химическое название. О-2-Дезокси-2-(метиламино)-альфа-L-глюкопиранозил(1-2)-О-5-дезоксигуанозил(3-С-формил-альфа-L-лихсофуранозил(1-4)-N, N'-бис(аминоиминометил)-D-стрептамин (в виде сульфата).

Описание. Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета, без запаха, горького вкуса. Практически нерастворим в этаноле, хлороформе, эфире, легко растворим в воде. Устойчив в слабкокислой среде, легко разрушается в растворах крепких кислот и щелочей при нагревании.

Фармакологическое действие. Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Образуется в процессе жизнедеятельности лучистых грибов *Streptomyces globisporus* (используемых для промышленного производства) или других видов. Оказывает бактериостатическое действие: проникая внутрь микробной клетки, связывается со специфическими белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом, нарушая образование иницирующего комплекса — матричная РНК-30S субъединица рибосомы, что приводит к распаду полирибосом, и, как следствие этого, возникают дефекты при считывании информации с ДНК, синтезируются неполноценные белки, что приводит к остановке роста и развития микробной клетки.

Обладает широким спектром действия. Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, большинства грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Brucella spp.*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*), неко-

торых грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*), умеренно активен в отношении *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*

Устойчив в слабокислой среде, но легко разрушается в растворах крепких кислот и щелочей при нагревании.

В комбинации с пенициллином или ванкомицином эффективен в лечении эндокардита, вызываемого *Enterococcus faecalis* или *Streptococcus viridans*.

Фармакокинетика. Плохо всасывается в ЖКТ. Внутрь применяется только при кишечных инфекциях; парентерально (в/м, в/в) — при системных. При в/м введении быстро и полностью всасывается. TC_{max} — 0.5-1.5 ч, величина C_{max} после в/м введения 1 г — 25-50 мкг/мл. Связь с белками плазмы — менее 10 %. Распределяется во внеклеточной жидкости, жидкости абсцессов, плевральном выпоте, в асцитической, перикардиальной, синовиальной, лимфатической и перитонеальной жидкостях. Высокие концентрации создаются в почках, печени, легких; низкие — в костной и жировой ткани. Объем распределения у взрослых — 0.26 л/кг, у детей — 0.2-0.4 л/кг, у новорожденных в возрасте менее 1 нед и массой тела менее 1500 г — до 0.68 л/кг, в возрасте менее 1 нед и массой тела более 1500 г — до 0.58 л/кг, у больных муковисцидозом — 0.3-0.39 л/кг. Не проникает через неповрежденный ГЭБ. Проникает через плаценту и в грудное молоко.

Метаболизму не подвергается. $T_{1/2}$ у взрослых — 2-4 ч, у новорожденных — 5-8 ч, у детей более старшего возраста — 2.5-4 ч. Конечный $T_{1/2}$ — более 100 ч (высвобождение из внутриклеточных депо). У больных с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ варьирует в зависимости от степени недостаточности — до 100 ч, у больных с муковисцидозом — 1-2 ч, у больных с ожогами и гипертермией может быть короче по сравнению со средними показателями вследствие повышенного клиренса. Выводится почками (95 %) в неизмененном виде.

Показания. Туберкулез различной локализации (в т. ч. туберкулезный менингит), венерическая гранулема, туляремия, бруцеллез, чума, эндокардит (в сочетании с ампициллином), кишечные инфекции, инфекции мочевыводящих путей (после установления чувствительности возбудителя).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим аминогликозидам в анамнезе), тяжелая ХПН с азотемией и уремией, органические поражения VIII пары черепномозговых нервов, беременность.

С осторожностью. Миастения, паркинсонизм, ботулизм (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), облитерирующий эндартериит, ХСН II-III ст., ХПН, дегидратация, нарушение мозгового кровообращения, склонность к кровотечениям, пожилой и детский возраст, период лактации.

Режим дозирования. В/м, интратрахеально, интрабронхиально (в виде аэрозолей), внутрь (для местного лечения инфекций ЖКТ). Разовая доза для взрослых при в/м введении — 0.5-1 г, суточная — 1-2 г. При плохой переносимости больным с массой тела менее 50 кг и лицам старше 60 лет — в суточной дозе 750 мг.

Для детей в возрасте до 3 мес — в дозе из расчета 10 мг/кг/сут, в возрасте от 3 до 6 мес — 15 мг/кг, от 6 мес до 2 лет — 20 мг/кг. Для детей до 13 лет и подростков суточная доза — 15-20 мг/кг, но не более 500 мг/сут — для детей до 13 лет и 1 г/сут — для подростков. Мак-

симальные дозы: детям в возрасте до 2 лет — 20 мг/кг/сут; 3-4 года: разовая — 150 мг, суточная — 300 мг; 5-6 лет: разовая — 175 мг, суточная — 350 мг; 7-9 лет: разовая — 200 мг, суточная — 400 мг; 9-14 лет: разовая — 250 мг, суточная — 500 мг.

При нетуберкулезной этиологии частота введения — 3-4 раза в сутки, продолжительность лечения — 7-10 дней. При лечении туберкулеза суточную дозу вводят в 1 прием, при плохой переносимости — в 2 приема, длительность лечения — 3 мес и более. Интратрахеально, взрослым — по 0.5-1 г 2-3 раза в неделю. Для пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией и ИБС начальная доза — 250 мг/сут, при хорошей переносимости дозу увеличивают.

При почечной недостаточности режимы терапии корректируют в соответствии с ее степенью.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени (повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия).

Со стороны нервной системы: головная боль, сонливость, слабость, периферический неврит, неврит лицевого нерва (ощущение жжения в области лица или полости рта, парестезии), редко — нервно-мышечная блокада при одновременном введении с миорелаксантами (затруднение дыхания, ночные апноэ, остановка дыхания), нейротоксическое действие (подергивание мышц, парестезии, эпилептические припадки).

Со стороны органов чувств: ототоксичность (потеря слуха, звон, гудение или ощущение заложенности в ушах, снижение слуха, вплоть до необратимой глухоты), вестибулярные и лабиринтные нарушения (дискоординация, головокружение, тошнота, рвота, неустойчивость).

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (значительное увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, олигурия, полиурия, жажда, снижение аппетита, тошнота, рвота).

Аллергические реакции: зуд, гиперемия кожи, сыпь, ангионевротический отек, лихорадка.

Местные реакции: гиперемия и боль в месте введения.

Передозировка. Симптомы: токсические реакции (потеря слуха, атаксия, головокружение, расстройства мочеиспускания, жажда, снижение аппетита, тошнота, рвота, звон или ощущение заложенности в ушах, нарушение дыхания).

Лечение: для снятия блокады нервно-мышечной передачи и ее последствий — гемодиализ или перитонеальный диализ, антихолинэстеразные ЛС, соли Ca^{2+} , ИВЛ, другая симптоматическая и поддерживающая терапия.

Взаимодействие. Несовместим с другими нефро- и ототоксичными ЛС (в т. ч. с другими аминогликозидами, полимиксинами).

Снижает эффективность антимиастенических ЛС.

Проявляет синергизм при взаимодействии с β -лактамами антибиотиками.

В/в введение индометацина снижает почечный клиренс стрептомицина, повышая концентрацию в крови и увеличивая $T_{1/2}$.

Метоксифлуран увеличивает риск развития побочных эффектов.

ЛС для ингаляционной общей анестезии (галогенсодержащие углеводороды), наркотические анальгетики, переливание больших количеств крови с цитратными консервантами в качестве антикоагулянтов, другие ЛС, блокирующие нервно-мышечную передачу, усиливают нервно-мышечную блокаду.

Особые указания. В период лечения необходимо не реже 1 раза в неделю контролировать функцию почек, слухового нерва и вестибулярного аппарата.

Вероятность развития нефротоксичности выше у больных с нарушением функции почек, а также при назначении высоких доз или в течение длительного времени (у этой категории больных может потребоваться ежедневный контроль функции почек).

При неудовлетворительных аудиометрических тестах дозу препарата снижают или прекращают лечение.

Аминогликозиды проникают в грудное молоко в небольших количествах (поскольку они плохо всасываются из ЖКТ, связанных с ними осложнений у грудных детей зарегистрировано не было).

При отсутствии положительной клинической динамики следует помнить о возможности развития резистентных микроорганизмов. В подобных случаях необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии.

☞ **Стрептосалюзид**

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Состав: Стрептомицин, Салюзид.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0,5, 1 г.

Химическое название. Стрептомициновая соль 2-карбокситри-4-диметоксисбензаль-изоникотиноил-гидразона.

Фармакологическое действие. Антибактериальное бактерицидное средство, активно в отношении вне- и внутриклеточно расположенных *Mycobacterium tuberculosis*, чувствительных к стрептомицину и изониазиду.

Показания. Туберкулез (активная форма).

Противопоказания. Гиперчувствительность, эпилепсия, повышенная судорожная готовность, полиомиелит (в анамнезе), почечная/печеночная недостаточность. Флебиты, легочно-сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, распространенный атеросклероз. Заболевания нервной системы, бронхиальная астма, псориаз, экзема в фазе обострения, микседема. Облитерирующий эндартериит, миастения, неврит слухового нерва.

Режим дозирования. В/м, интратрахеально или ингаляционно. Средняя суточная доза для взрослых — 1 г. Начальная доза — 500 мг/сут; при хорошей переносимости дозу увеличивают до 1 г/сут. Детям вводят меньшие дозы, в соответствии с возрастом и массой тела. Курс лечения — 3 мес и более.

Побочные эффекты. Крапивница, лекарственная гипертермия, нарушения функции почек, альбуминурия, гематурия, тошнота, рвота, диарея, тахикардия. Головокружение, головная боль, вестибулярные и лабиринтные нарушения, снижение слуха. Лекарственный гепатит. Ухудшение сна, эйфория. Психоз.

Особые указания. Беременным женщинам и грудным детям назначают только по жизненным показаниям.

☞ **СУЛЬТАМИЦИЛЛИН**

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический + β -лактамаз ингибитор.

Синоним — Амписид.

Формы выпуска: *Внутрь*: порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 250 мг/5 мл, таблетки покрытые оболочкой 375 мг.

Химическое название. Ампициллина оксиметилпенициллина сульфоновый сложный эфир или [[3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабицикло [3,2,0] гепт-2-ил] карбонил] окси] метилового эфира [2S-[2альфа-(2R*,5S*), 5альфа, 6бета (S*)]]-6-[(аминофенилацетил)амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа -1-азабицикло [3,2,0] гептан-2-карбоновой кислоты S⁺, S⁻-диоксид.

Фармакологическое действие. Бактерицидный антибиотик широкого спектра действия, кислотоустойчив. Блокирует синтез пептидогликана клеточной стенки микроорганизмов. Действующим началом является ампициллин — полусинтетический пенициллиновый антибиотик широкого спектра действия, разрушающийся β-лактамазами.

Второй компонент (сульбактам), не обладая антибактериальной активностью, подавляет β-лактамазы и в связи с этим ампициллин приобретает способность действовать на устойчивые (продуцирующие β-лактамазы) штаммы.

Сультамициллин активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Haemophilus influenzae et parainfluenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Clostridium spp.*, неспорообразующих анаэробов *Pictococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, в т. ч. *Bacteroides fragilis*). Неэффективен в отношении пенициллиназопродуцирующих штаммов стафилококков, всех штаммов синегнойной палочки, большинства штаммов клебсиелл и энтеробактерий.

Активность сультамициллина в отношении не вырабатывающих β-лактамазу возбудителей, не превышает активности одного ампициллина.

Фармакокинетика. Во время абсорбции происходит гидролиз сультамициллина, что обеспечивает концентрацию в крови сульбактама и ампициллина в молярном соотношении 1:1.

Биодоступность сультамициллина составляет 80 % от эквивалентной в/в дозы сульбактама и ампициллина.

C_{\max} ампициллина в 2 раза превышает концентрацию, которая отмечается при приеме внутрь равной дозы ампициллина.

$T_{1/2}$ для ампициллина и сульбактама — 1 ч и 0.75 ч (возрастает у пожилых и у больных с тяжелой почечной недостаточностью).

Выводится почками — 75 % (ампициллин) и 50 % (сульбактам) в неизмененном виде.

Показания. Бактериальные инфекции различной локализации, вызванные чувствительной микрофлорой:

инфекции органов дыхания (в т. ч. пневмония, хронический бронхит, эмпиема плевры);

инфекции ЛОР-органов (в т. ч. синусит, тонзиллит, средний отит);

инфекции мочевыводящих путей и половых органов (пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, простатит, эндометрит, гонорея);

инфекции желчевыводящих путей (холецистит, холангит);

инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматиты);

инфекции ЖКТ (дизентерия, сальмонеллез, сальмонеллоносительство);

инфекции костей и суставов.

Противопоказания. Гиперчувствительность, инфекционный мононуклеоз, период лактации.

С осторожностью. Печеночная и/или почечная недостаточность, беременность.

Режим дозирования. Внутрь. Взрослым — по 375-750 мг 2 раза в сутки.

При неосложненной гонорее — 2.25 г (6 таблеток по 375 мг), однократно. Для увеличения длительности циркуляции сультамицилина в плазме возможно одновременное назначение ЛС, блокирующих канальцевую секрецию.

Детям с массой тела менее 30 кг — по 25-50 мг/кг/сут в 2 приема; детям с массой тела более 30 кг назначают в дозах, рекомендованных для взрослых.

У больных с выраженной почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) необходима коррекция режима дозирования — уменьшение кратности приема.

Курс лечения — 5-14 дней (при необходимости может быть продлен). После нормализации температуры тела и исчезновения других патологических симптомов лечение продолжают еще в течение 48 ч.

При любой инфекции, вызванной гемолитическим стрептококком, курс лечения не менее 10 дней (для предотвращения развития острой ревматической лихорадки или гломерулонефрита).

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, повышение активности «печеночных» трансаминаз; псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: сонливость, недомогание, головная боль.

Лабораторные показатели: азотемия, повышение концентрации мочевины, гиперкреатининемия.

Аллергические реакции: крапивница, гиперемия кожи, ангионевротический отек, ринит, конъюнктивит, лихорадка, артралгия, эозинофилия, анафилактический шок.

Прочие: при длительном лечении — суперинфекция, вызванная устойчивыми к препарату микроорганизмами (кандидоз).

Взаимодействие. Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает синтез витамина К и протромбиновый индекс); уменьшает эффективность пероральных контрацептивов, ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК, и этинилэстрадиола (риск развития кровотечения «прорыва»).

Фармацевтически несовместим с продуктами крови или белковыми гидролизатами, аминогликозидами.

Антациды, глюкозамин, слабительные ЛС, пища, аминогликозиды замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает всасывание.

Бактерицидные антибиотики (в т. ч. аминогликозиды, цефалоспорины, циклосерин, ванкомицин, рифампицин) оказывают синергидное действие; бактериостатические ЛС (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины, сульфаниламиды) — антагонистическое.

Диуретики, аллопуринол, фенилбутазон, НПВП и другие ЛС, снижающие канальцевую секрецию, повышают концентрацию.

Аллопуринол повышает риск развития кожной сыпи.

Особые указания. У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками.

При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кровотока, печени и почек.

Возможно развитие суперинфекции за счет роста нечувствительной к нему микрофлоры, что требует соответствующего изменения антибактериальной терапии.

При лечении больных сепсисом возможно развитие реакции бактериолиза (реакция Яриша—Герксгеймера).

Если у больного гонореей подозревается наличие сифилитического поражения, перед началом приема сульфамициллина необходимо провести исследование в темном поле, а затем каждый месяц проводить серологические исследования в течение минимум 4 мес.

☞ СУЛЬФАГУАНИДИН

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синоним — Сульгин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 0.5 г.

Химическое название. 4-Амино-N-(аминоиминетил) бензолсульфонамид.

Фармакологическое действие. Противомикробное бактериостатическое средство, сульфаниламид. Механизм действия обусловлен антагонизмом с ПАБК и конкурентным угнетением дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов. Угнетает рост кишечной палочки и снижает синтез тиамина, рибофлавина, никотиновой кислоты и др. в кишечнике.

Фармакокинетика. Абсорбция незначительная. В кишечнике создается высокая бактериостатическая концентрация.

Показания. Бактериальная дизентерия, колит, энтероколит; подготовка к операциям на толстом кишечнике.

Противопоказания. Гиперчувствительность, гипербилирубинемия (у детей), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, нефроуролитиаз, порфирия, В₁₂-дефицитная анемия, беременность, период лактации, период новорожденности, грудной возраст.

Режим дозирования. При острой дизентерии проводят 2 курса лечения. Первый курс: в 1-й и 2-й день — 1 г каждые 4 ч (всего 6 г/сут), 3-й и 4-й день — 1 г каждые 6 ч (4 г/сут), 5-й и 6-й день — 1 г каждые 8 ч (3 г/сут). При необходимости через 5-6 дней проводят второй курс: 1-й и 2-й день — по 1 г каждые 4 ч, ночью — через 8 ч (всего 5 г/сут), 3-й и 4-й день — 1 г через 4 ч (4 г/сут), ночью не дают, 5-й день — 3 г/сут.

Детям до 3 лет — 0.2 г/кг/сут в 3 приема, старше 3 лет — 0.4-0.75 г 4 раза в сутки в течение 7 дней.

При лечении др. инфекций: взрослым — внутрь, по 1-2 г каждые 4-6 ч; в следующие 2-3 дня — половинные дозы.

Детям — в первый день по 0.1 г/кг/сут равными дозами каждые 4 ч, в следующие дни — по 0.2-0.5 г каждые 6-8 ч.

Для профилактики послеоперационных осложнений со стороны кишечника — по 0.05 г/кг каждые 8 ч, в течение 5 дней до и 7 дней после операции.

Высшие дозы для взрослых: разовая — 2 г, суточная — 7 г.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, кристаллурия, аллергические реакции (крапивница, эксфолиативный дерматит), гиповитаминоз В, лейкопения, неврит.

Взаимодействие. Снижает надежность пероральной контрацепции.

Бензокаин, прокаин снижают противомикробную активность (при гидролизе высвобождают ПАБК).

НПВП, гипогликемические ЛС (производные сульфаниламидов), фенитоин и антикоагулянты кумаринового ряда усиливают выраженность побочных эффектов.

Аскорбиновая кислота, гексаметиленetetрамин повышают риск развития кристаллурии.

Особые указания. С целью предупреждения кристаллурии в период лечения больные должны получать обильное питье (2-3 л/сут). Раннее прекращение лечения или недостаточные дозы могут приводить к появлению устойчивых штаммов возбудителей.

В период лечения рекомендуется прием витаминов группы В.

☞ СУЛЬФАДИАЗИН НАТРИЙ

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синоним — Сульфазин.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 0.5 г.

Химическое название. 4-Амино-N-2-пиримидинилбензолсульфонамид (в виде натриевой соли).

Описание. Кристаллический порошок от белого до светло-кремового цвета, без запаха. Желтеет на свету, распадается в кислых средах. Нерастворим в органических растворителях и воде, хорошо растворим в щелочах.

Фармакологическое действие. Противомикробное бактериостатическое средство, сульфаниламид длительного действия. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК и угнетением дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, палочки Фрилендера, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae spp.*, *Shigella flexneri spp.*, *Shigella boydii spp.*, *Shigella sonnei spp.*, *Chlamydia trachomatis*. Проявляет также противопротозойную активность.

Фармакокинетика. Быстро и хорошо абсорбируется (70-100 %). $T_{C_{max}}$ — 3-6 ч, величина C_{max} после однократной дозы 2 г — 30-60 мкг/мл. Связь с белками плазмы — 38-48 %.

Распределяется в тканях и жидкостях организма, включая плевральный выпот, перитонеальную и синовиальную жидкости, водянистую влагу, ткани влагалища и среднее ухо. Проникает в СМЖ (32-65 % от концентрации в плазме). Обнаруживается в моче примерно через 30 мин (растворимость в моче более низкая, чем у других сульфаниламидов — риск кристаллурии). Быстро проникает через плаценту и в грудное молоко. Метаболизируется в печени путем ацетилирования до неактивных метаболитов, которые сохраняют токсичность исходного соединения. Возможно незначительное связывание в печени с глюкуроновой кислотой.

$T_{1/2}$ — 10 ч, при почечной недостаточности — 34 ч. Выводится почками (60-85 % в неизмененном виде за 48-72 ч), путем клубочковой фильтрации, а также частично путем канальцевой секреции и реаб-

сорбции как активного препарата, так и метаболитов. При щелочной реакции мочи выведение усиливается; небольшие количества выводятся с калом, желчью и другими секретами организма. Перитонеальный диализ неэффективен, а гемодиализ умеренно эффективен.

Показания. В качестве препарата второго выбора: мягкий шанкр, эндоцервикальные и уретральные хламидийные инфекции, малярия (вызываемая устойчивой к хлорохину *Plasmodium falciparum*), нокардиоз, средний отит (в комбинации с другими антибактериальными ЛС), ревматическая атака (профилактика), токсоплазмоз (в сочетании с пириметамином), трахома.

Противопоказания. Гиперчувствительность, угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, нейтропения), мегалобластная анемия на фоне дефицита фолатов, почечная/печеночная недостаточность, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, азотемия, порфирия, беременность, период лактации, период новорожденности и грудной возраст (до 3 мес).

Режим дозирования. Внутрь, насыщающая доза (однократно) — 2-4 г, затем в течение 1-2 дней — по 1 г каждые 4 ч, далее по 1 г каждые 6-8 ч.

Менингит (профилактика): 1 г каждые 12 ч в течение 2 дней.

Ревматическая атака (профилактика): 1 г 1 раз в сутки.

Токсоплазмоз: 50 мг/кг 2 раза в сутки одновременно с 2 мг/кг/сут пириметамина в течение 2 дней, далее по 1 мг/кг/сут пириметамина в течение 2-6 мес и затем по 1 мг/кг/сут пириметамина 3 раза в неделю. Кроме того, при этой схеме назначают по 5 мг лейковорина 3 раза в неделю. Все 3 препарата следует применять в течение 12 мес. Максимальная суточная доза для детей — 6 г.

Токсоплазмоз: больные СПИДом — 1-2 г каждые 6 ч с 50-100 мг пириметамина в сутки и 10-25 мг лейковорина в сутки. Детям: начальная доза — 75 мг/кг, затем — 37.5 мг/кг каждые 6 ч или 25 мг/кг каждые 4 ч.

При почечной недостаточности может потребоваться снижение дозы.

Побочные эффекты. Головная боль, головокружение, диспепсия, лейкопения, агранулоцитоз, тошнота, рвота, аллергические реакции (зуд, кожная сыпь, фотосенсибилизация);

редко — холестатический гепатит; повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия, азотемия, гиперкреатинемия;

крайне редко — токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), интерстициальный нефрит или некроз канальцев, кристаллурия или гематурия; нейротоксическое действие (спутанность сознания, дезориентация, эйфория, галлюцинации, депрессия); псевдомембранозный колит, вызываемый *Clostridium difficile* (может развиваться в течение нескольких недель после прекращения лечения), зоб или нарушение функции щитовидной железы.

Взаимодействие. Усиливает побочное действие анестетиков, амидарона, производных сульфонилмочевины, антикоагулянтов, противомаларийных и противозипилитических ЛС, циклоспорина.

Может препятствовать бактерицидному действию пенициллинов при лечении менингита или других заболеваний, требующих быстрого бактерицидного эффекта.

Снижает концентрацию циклоспорина в плазме, усиливая его метаболизм.

Усиливает эффекты метотрексата (вытесняет из участков связывания с белками).

Циметидин повышает риск развития лейкопении.

Миелотоксичные ЛС — риск лейко- и/или тромбоцитопении.

Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы — возрастание частоты прорывных кровотечений и наступления беременности.

Гепатотоксичные ЛС — риск развития гепатотоксического действия.

Метенамин — риск развития кристаллурии (при кислой реакции мочи метенамин превращается в формальдегид, который может образовывать нерастворимый осадок с сульфадиазином).

Сульфинпиразон и фенилбутазон повышают концентрацию за счет вытеснения из участков связывания с белками.

Особые указания. Во время терапии рекомендуется обильное щелочное питье для поддержания диуреза на уровне не менее 1.2 л/сут у взрослых.

Следует избегать чрезмерного солнечного облучения и пребывания в помещениях, освещаемых лампами дневного света.

Может приводить к ложноположительным результатам пробы Бенедикта на глюкозурию, определения креатинина в реакции Яффе с пикриновой кислотой в щелочной среде, теста с сульфосалициловой кислотой на протеинурию, теста на уробилирубин.

Не применяют у новорожденных и грудных детей (до 3 мес), так как сульфаниламиды конкурируют с билирубином за участки связывания с альбумином плазмы крови, повышая риск возникновения ядерной желтухи у новорожденного.

☒ СУЛЬФАДИАЗИН СЕРЕБРА

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синонимы: Дермазин; Сильведерм; Сульфаргин.

Формы выпуска. *Наружно:* аэрозоль для наружного применения 1 %, крем для наружного применения 1 %, мазь для наружного применения.

Химическое название. 4-Амино-N-2-пиримидинилбензолсульфонамид (в виде серебряной соли).

Фармакологическое действие. Сульфаниламидный препарат для местного применения. Обладает широким спектром антибактериального действия, в который входят практически все микроорганизмы, которые могут инфицировать ожоговые раны: *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*; также чувствительны некоторые виды грибов и дрожжей. Снижает активность SH-содержащих ферментов микробной клетки.

При нанесении на поврежденные кожные покровы диссоциирует с высвобождением ионов серебра и сульфаниламида, концентрации которых достаточны для подавления роста болезнетворных микроорганизмов и в то же время не оказывают повреждающего действия на клетки тканей. Проникает в некротическую ткань. Незначительно испаряется с поверхности раны, не имеет неприятного запаха и легко смывается водой.

Фармакокинетика. При нанесении на раневую поверхность в периферический и системный кровоток абсорбируется около 10 % сульфадиазина и 1 % серебра. Нанесение на обширную раневую поверхность сопровождается повышением концентрации сульфадиазина в крови до 10-20 мкг/мл.

Показания. Инфицированные поверхностные раны и ожоги со слабой экссудацией, пролежни, трофические и длительно незаживающие язвы (включая раны культы), ссадины, пересадка кожи.

Противопоказания. Гиперчувствительность, угнетение костномозгового кроветворения, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, почечная/печеночная недостаточность, порфирия, беременность, период новорожденности и грудной возраст (до 1 мес), глубокие гнойные раны и ожоги с выраженной экссудацией.

Режим дозирования. Наружно. Взрослым и детям старше 1 мес поврежденную поверхность, после очистки раны, смазывают слоем крема или мази толщиной 1.5-2 мм 1-2 раза в сутки; большие поврежденные поверхности кожи закрываются стерильной повязкой, сменяемой 1-2 раза в сутки. При смене повязок не наблюдается болевых эффектов. Перед каждой повторной аппликацией необходимо удалить предыдущий слой препарата струей воды или антисептическим ЛС.

Максимальная доза — 0.3 г мази.

Побочные эффекты. Жжение, зуд, коричневатое-серое окрашивание кожи, кожные аллергические реакции (кожная сыпь, фотосенсибилизация); при длительном применении на больших раневых поверхностях — системные побочные эффекты (лейкопения, головная боль, диспепсия).

Особые указания. При лечении пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью необходимо регулярно проводить контроль концентрации сульфаниламидов в плазме.

Соли серебра, вступая в реакции с кислородом воздуха, металлами и другими химическими компонентами, особенно при катализирующем тепловом воздействии, темнеют, поэтому препарат должен храниться в закрытой таре и вдали от источников тепла.

Части тела, обработанные препаратом, рекомендуется предохранять от действия прямых солнечных лучей.

☒ СУЛЬФАДИМЕТОКСИН

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синонимы: Сульфадиметоксин; Сульфадиметоксин-Дарница; Сульфадиметоксин-ТАГ.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 0.5 г, 200 мг.

Химическое название. 4-Амино-N-(2,6-диметокси-4-пиримидинил) бензолсульфонамид.

Фармакологическое действие. Противомикробное бактериостатическое средство, сульфаниламид длительного действия. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероатсинтетазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, палочки Фридлендера, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Chlamydia trachomatis*.

Фармакокинетика. После приема внутрь через 30 мин обнаруживается в крови, TC_{max} — 8-12 ч. Плохо проникает через ГЭБ. Терапевтическая концентрация у взрослых отмечается при приеме 1-2 г в 1 день и 0.5-1 г — в последующие дни. Препарат накапливается в крови, прежде всего за счет высокой степени связывания с протеинами крови (90-99 %). Хорошо распределяется по органам и системам. Но,

в отличие от иных представителей сульфаниламидов длительного действия, плохо проникает через ГЭБ и его концентрация в ликворе низкая. Однако при воспалении менингеальных оболочек проницаемость ГЭБ резко возрастает. Хорошо проникает в плевральную жидкость (60-90 % от концентрации в крови), в билиарную систему, где его концентрации в 1.5-4 раза выше, чем в крови. В отличие от других сульфаниламидов, преимущественный метаболизм осуществляется по пути микросомального глюкуронирования, связанного с цитохромом Р-450 и НАДФН-зависимого.

Выводится медленно, прежде всего за счет удерживания в крови белками плазмы и за счет высокой степени реабсорбции в канальцах почек (93-97.5 %). В крови содержится 5-15 % ацетилированных метаболитов, в моче — 10-25 % ацетильных производных и 75-90 % — глюкуронида сульфадиметоксина; последний хорошо растворим и не провоцирует развитие кристаллурии. Ацетильное производное не реабсорбируется и полностью выводится почками. Через 24 ч выводится 20-44 % принятой дозы, через 48 ч — до 56 %, через 96 ч — до 83.3 %.

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительной микрофлорой: тонзиллит, бронхит, пневмония, гайморит, отит, дизентерия, воспалительные заболевания желчных и мочевыводящих путей, рожа, раневая инфекция, трахома.

Противопоказания. Гиперчувствительность, угнетение костномозгового кроветворения, почечная/печеночная недостаточность, ХСН, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, порфирия, азотемия, беременность.

Режим дозирования. Внутрь, 1 раз в сутки, в 1 день — 1-2 г, затем — по 0.5-1 г/сут. Детям в 1 день — 25 мг/кг/сут, затем — 12.5 мг/кг/сут. Курс лечения — 7-10 дней.

Побочные эффекты. Головная боль, диспепсия, лейкопения, агранулоцитоз, тошнота, рвота, аллергические реакции, холестатический гепатит.

Взаимодействие. Снижает эффективность бактерицидных антибиотиков, действующих только на делящиеся микроорганизмы (в т. ч. пенициллины, цефалоспорины).

Прокаин, бензокаин и тетракаин снижают антибактериальную активность.

ПАСК и барбитураты усиливают противомикробное действие.

Салицилаты повышают активность и токсичность.

Метотрексат и фенитоин повышают токсичность сульфадиметоксина.

НПВП, тиацетазон, хлорамфеникол усиливают токсическое действие на кровь (лейкопения, агранулоцитоз).

Усиливает действие антикоагулянтов непрямого действия, фенитоина, сульфаниламидов с гипогликемическим действием; производные пиразолона, индометацин и салицилаты увеличивают свободную фракцию препарата в крови.

Снижает эффективность пероральных контрацептивов.

Усиливает метаболизм циклоспорина.

Особые указания. Во время терапии рекомендуется обильное щелочное питье, контроль показателей крови и мочи.

☞ СУЛЬФАДИМИДИН

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синоним — Сульфадимезин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 0.5 г, 250 мг.

Химическое название. 4-Амино-N-(4,6-диметил-2-пиримидинил) бензолсульфонамид.

Фармакологическое действие. Противомикробное бактериостатическое средство, сульфаниламид. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероат-синтетазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Yersinia pestis*, *Chlamydia spp.*, *Actinomyces israelii*, *Toxoplasma gondii*.

Фармакокинетика. Абсорбция — быстрая (преимущественно в тонкой кишке). Связь с белками плазмы — 75-86 %. Хорошо проникает в ткани (в т. ч. легкие, ликвор).

Метаболизируется в печени путем ацетилирования. $T_{1/2}$ — 7 ч. Выводится почками путем клубочковой фильтрации. Ацетилированные метаболиты при концентрировании в моче могут выпадать в осадок. Растворимость метаболитов улучшается при подщелачивании мочи.

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительной микрофлорой: пневмония, гонорея, сепсис, дизентерия, токсоплазмоз, тонзиллит, бронхит, гайморит, отит, воспалительные заболевания желчных и мочевыводящих путей, рожа, раневая инфекция.

Противопоказания. Гиперчувствительность, угнетение костномозгового кроветворения, ХПН, гипербилирубинемия у детей (риск развития билирубиновой энцефалопатии), врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, порфирия, азотемия, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь, по 1 г 4-6 раз в сутки. При пневмонии и менингите на первый прием — 2 г; детям — из расчета 0.1 г/кг на первый прием, затем по 0.25 г/кг каждые 4, 6, 8 ч. Вышие дозы для взрослых: разовая — 2 г, суточная — 7 г; для детей до 1 года суточная — 0.15 г/кг, старше 1 года суточная — 0.1-0.15 г/кг.

При дизентерии проводят 2 курса лечения. Первый курс: в 1-й и 2-й день — 1 г каждые 4 ч (всего 6 г/сут), 3-й и 4-й день — 1 г каждые 6 ч (4 г/сут), 5-й и 6-й день — 1 г каждые 8 ч (3 г/сут). Через 5-6 дней проводят второй курс: 1-й и 2-й день — по 1 г каждые 4 ч, ночью — через 8 ч (всего 5 г/сут), 3-й и 4-й день — 1 г через 4 ч (4 г/сут, ночью не дают), 5-й день — 3 г/сут.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, кристаллурия, аллергические реакции, лейкопения, агранулоцитоз.

Взаимодействие. Снижает эффективность бактерицидных антибиотиков, действующих только на делящиеся микроорганизмы (в т. ч. пенициллинов и цефалоспоринов).

Повышает (взаимно) гематотоксичность хлорамфеникола, тиамзола.

Бензокаин, прокаин снижают противомикробную активность (при гидролизе высвобождают ПАБК).

Аскорбиновая кислота, гексаметилентетрамин повышают риск развития кристаллурии.

НПВП, гипогликемические ЛС (производные сульфонилмочевины), фенитоин и антикоагулянты кумаринового ряда усиливают выраженность побочных эффектов.

Антациды снижают всасывание в кишечнике.

При токсоплазмозе возможно сочетание с пириметамином.

Особые указания. Во время терапии рекомендуется обильное щелочное питье. При длительном применении необходим контроль показателей периферической крови.

☐ СУЛЬФАДОКСИН + ПИРИМЕТАМИН

Фарм. группа: противомалярийное средство.

Синоним — Фансидар.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки.

Фармакологическое действие. Противомалярийный препарат, нарушает обмен фолиевой кислоты плазмодия. Не обладает гипогликемическим действием. Эффективен в отношении токсоплазм.

Показания. Профилактика и лечение: малярия; токсоплазмоз; пневмоцистная инфекция (профилактика).

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (I триместр), возможность зачатия в период лечения, период лактации, ранний грудной возраст (до 2 мес), печеночная и/или почечная недостаточность, угнетение костномозгового кроветворения.

Режим дозирования. Для лечения малярии назначают однократные дозы: взрослым — 7.5 мл раствора в ампулах или 3 таблетки, детям 10-14 лет — 5 мл или 2 таблетки, детям 7-9 лет — 3.5 мл или 1.5 таблетки, 4-6 лет — 2.5 мл или 1 таблетка, детям до 4 лет — 1-1.5 мл или $\frac{1}{2}$ таблетки. Раствор в ампулах вводят в/м, глубоко. Для достижения быстро терапевтического эффекта и предотвращения рецидивов рекомендуется дополнительно назначать хинин в течение 3-7 дней. Для профилактики малярии пациентам, имеющим частичный иммунитет, назначают однократно 2-3 таблетки 1 раз в 4 нед; пациентам, у которых отсутствует иммунитет, — 1 таблетку 1 раз в неделю. Детям в зависимости от возраста назначают $\frac{1}{2}$ -2 таблетки 1 раз в 4 нед (с частичным иммунитетом) или $\frac{1}{2}$ -1.5 таблетки 1 раз в 2 нед (без иммунитета). Первую дозу препарата принимают за 1 нед до отъезда в эндемичный район, прием продолжают в течение всего периода пребывания в этом районе, а также еще 6 нед после возвращения. При токсоплазмозе взрослым — по 2 таблетки 1 раз в неделю, в течение 6-8 нед. Для профилактики пневмоний грудным и детям младшего возраста назначают 40 мг/кг (рассчитывают по содержанию сульфадоксина) 1 раз в 2 нед; взрослым — 1-2 таблетки в неделю.

Побочные эффекты. Чувство переполнения желудка, тошнота, рвота, стоматит, гепатит, гематологические изменения (лейкопения, тромбоцитопения, мегалобластная B_{12} -дефицитная анемия, агранулоцитоз, пурпура), вялость, головная боль, лихорадка, полиневрит, легочные инфильтраты, кашель, одышка, кожные реакции (сыпь, зуд, выпадение волос, мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Взаимодействие. Несовместим с триметопримом или комбинациями триметоприма и сульфаниламидов (возможно усиление дефицита фолатов с соответствующими гематологическими изменениями).

При комбинированном применении с хлорохином побочные явления могут наблюдаться чаще и в более тяжелой форме.

Особые указания. Терапия препаратом более 3 мес проводится под регулярным контролем картины крови. При длительном применении рекомендуется одновременный прием фолиевой кислоты. При появ-

лении на фоне лечения кашля или одышки препарат необходимо отменить.

☞ СУЛЬФАКАРБАМИД

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синоним — Уросульфам.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 0.5 г.

Химическое название. Пара-аминобензолсульфонилмочевина или 4-Амино-N-(аминокарбонил) бензолсульфонамид.

Фармакологическое действие. Сульфаниламид, оказывает противомикробное действие. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероатсинтетазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов. Наиболее активен в отношении *Staphylococcus spp.* и *Escherichia coli*. Высокая концентрация в моче способствует антибактериальному действию на возбудителей инфекций мочевыводящих путей.

Фармакокинетика. Хорошо и быстро всасывается из ЖКТ, но быстро покидает кровеносное русло. Слабо ацетилируется — около 10 % вещества находится в ацетилированной форме в крови и 10-20 % — в моче. $T_{1/2}$ — 4-7 ч. В крови создается высокая концентрация препарата. Выводится преимущественно почками. Кристаллизации в мочевыводящих путях не наблюдается.

Показания. Цистит, пиелит, пиелонефрит, инфицированный гидронефроз и другие инфекции мочевыводящих путей. Наиболее эффективен при пиелитах и циститах без нарушений мочевыделения.

Противопоказания. Гиперчувствительность, ХПН, порфирия.

Режим дозирования. *Внутрь*, по 0.5-1 г 3-5 раз в день. Средняя доза для взрослого — 3 г/сут. Курс лечения — от 6 до 12-14 дней, в зависимости от особенностей течения болезни. Суточная доза для детей — 1-2.5 г (в 4-5 приемов). Высшие дозы для взрослых *внутрь*: разовая — 2 г, суточная — 7 г.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

☞ СУЛЬФАЛЕН

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синонимы: Сульфален; Сульфален-меглюмин; Сульфален-Н. С.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 200 мг;

Парентерально: раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл.

Химическое название. 4-Амино-N-(3-метоксипиразинил) бензолсульфонамид.

Фармакологическое действие. Противомикробное бактериостатическое средство, сульфаниламид сверхдлительного действия. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероатсинтетазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов. Обладает широким спектром активности в отношении *Streptococcus spp.*, в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*; *Chlamydia trachomatis*, *Plasmodium spp.*

Фармакокинетика. Абсорбция при приеме *внутрь* — быстрая, TC_{max} — 4-6 ч. Связь с белками плазмы — невысокая. При однократном парентеральном введении 5-10 мл 10 % раствора средняя терапевтическая концентрация сохраняется в течение 24 ч. Хорошо про-

никает в жидкости и ткани организма. В высоких концентрациях обнаруживается в желчи (40 %). Подвергается метаболизму в печени путем ацетилирования и образования комплексов с глюкуроновой кислотой, полностью лишенных противомикробной активности. В крови содержится 2-25 %, в моче — 45-77 % ацетилированного вещества.

$T_{1/2}$ — 65 ч. Выводится медленно (60 % введенной дозы выводится в течение 9 дней), что обусловлено высокой степенью реабсорбции из дистальных отделов почечных канальцев после клубочковой фильтрации.

Показания. Инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: пневмония, бронхит, гонорея, сепсис, токсоплазмоз, синусит, отит, воспалительные заболевания желчных и мочевыводящих путей (холецистит, цистит, пиелит, уретрит), рожа, раневые инфекции, трахома, абсцессы, мастит, остеомиелит, малярия (в комбинации с противомаларийными ЛС, особенно при формах, устойчивых к монотерапии).

Противопоказания. Гиперчувствительность, угнетение костномозгового кроветворения, ХПН, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, порфирия, азотемия, беременность.

Режим дозирования. При острых и быстропротекающих инфекциях — внутрь, в 1-й день 1 г, затем по 0.2 г в день за 30 мин до еды. При хронических инфекциях и для профилактики — 1 раз в неделю по 2 г, в течение 1-1.5 мес.

В/в или в/м — по 5-10 мл 10 % раствора 1 раз в 1-й день, в последующие дни — по 2 мл раствора 1 раз в сутки. Курс лечения — 7-10 дней.

Побочные эффекты. Головная боль, диспепсия (в т. ч. тошнота, рвота), лейкопения, агранулоцитоз, кристаллурия, аллергические реакции.

Взаимодействие. Противомикробное действие суммируется с эффектом эритромицина, линкомицина, новобиоцина, фузидина, тетрациклинов и леворина.

При комбинации с пенициллинами, рифамицином, стрептомицином и другими аминогликозидами, налидиксовой кислотой наблюдается антагонизм.

Сочетание с оксациллином приводит к усилению токсичности.

Прокаин, бензокаин, тетракаин подавляют антибактериальную активность.

НПВП, тиацетазон, хлорамфеникол усиливают нежелательное действие на кровь (лейкопения, агранулоцитоз).

Снижает эффективность пероральных контрацептивов.

Особые указания. Применение при дизентерии нецелесообразно.

В терапевтических дозах не нарушает функции почек.

Во время лечения рекомендуется обильное щелочное питье.

☞ СУЛЬФАМЕТОКСИПИРИДАЗИН

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синоним — Сульфапиридазин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 0.5 г.

Химическое название. 4-Амино-N-(6-метокси-3-пиридазинил)бензолсульфонамид.

Фармакологическое действие. Противомикробное бактериостатическое средство, сульфаниламид сверхдлительного действия. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, уг-

нетением дигидроптероатсинтетазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов. Обладает широким спектром активности, он включает грамположительные бактерии: *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, некоторые штаммы *Proteus spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Chlamydia trachomatis*, некоторые простейшие (*Toxoplasma gondii*, *Plasmodium spp.*). Эффективность снижается в средах с высоким содержанием ПАБК (гноя, очаг тканевой деструкции).

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая. Легко проникает в органы и ткани (легкие, пень, почки и др.). Концентрация в плевральной, асцитической, синовиальной жидкости составляет 50-80 % от концентрации в плазме. Проходит через ГЭБ (создает в СМЖ терапевтические концентрации) и плаценту. После однократного приема в дозе 1 г терапевтическая концентрация в крови достигается через 1 ч и сохраняется в течение суток. TC_{max} (8-10 мг %) — 3-6 ч. В плазме большая часть связана с белками (альбуминами).

Метаболизируется в печени путем ацетилирования (скорость процесса зависит от генетических особенностей организма) и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Выводится почками в неизменном виде — 30-60 %, в ацетилированной форме — 40-70 %, реабсорбируется в почках. При нарушении выделительной функции почек выведение замедляется и увеличивается опасность развития токсических эффектов.

Показания. Пневмония, бронхит, гнойный отит, инфекции мочеполовых и желчных путей, дизентерия, энтероколит, гнойные хирургические инфекции; лекарственноустойчивые формы малярии (в сочетании с противомаларийными препаратами, в т. ч. с хлоридином); лепра.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим сульфаниламидам и производным ПАБК — прокаин, прокаинамид).

С осторожностью. Печеночная и/или почечная недостаточность, ХСН, болезни кроветворной системы, порфирия.

Режим дозирования. Внутрь, за 30-40 мин до еды; суточная доза назначается за 1 прием. В 1-й день взрослым — 1-2 г, затем 0.5-1 г в течение 5-7 дней (до 2 нед); после нормализации температуры тела продолжают терапию еще 2-3 дня.

При гнойных менингитах и тяжелых формах бактериальных инфекций: начальная доза — 2 г, поддерживающая — 1 г.

Лечение легких и среднетяжелых инфекций, профилактика инфекций: первый прием — 1 г, затем по 0.5 г/сут. Детям — по 25 мг/кг в первые сутки, затем по 12.5 мг/кг.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, лейкопения, неврит, нарушения функции ЦНС, токсико-аллергические реакции: кожные высыпания (в т. ч. эритематозные), лекарственная лихорадка, ангионевротический отек, анафилактический шок), кристаллурия.

Передозировка. Симптомы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, головокружение, слабость, цианоз, образование сульфо- и метгемоглобина, агранулоцитоз, некротическая ангина, острая почечная недостаточность (при повторном приеме больших доз — свыше 10 г, на фоне низкого диуреза и кислой реакции мочи — кристаллурия).

Лечение: симптоматическое, направленное на поддержание жизненно важных функций. Специфического антидота нет.

Взаимодействие. Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов, гипогликемических ЛС — производных сульфанилмочевины, токсичность изониазида; уменьшает надежность пероральных контрацептивов.

Прокаин и прокаинамид снижают противомикробную активность, аминогликозиды, хлоридин, НПВП повышают ее (последние — и побочные эффекты).

В сочетании с хлорамфениколом или меркаптопурином возможно более выраженное угнетение кроветворения, с метотрексатом — развитие панцитопении.

Особые указания. Прием в недостаточной дозе или слишком раннее прекращение лечения может привести к появлению устойчивых штаммов. Следует регулярно проводить анализы крови и мочи. Рекомендуется обильное щелочное питье (2-3 л жидкости в сутки), избегать употребления кислых продуктов питания (лимон, клюквенный сок и др.), пищи, содержащей в больших количествах ПАБК и фолиевую кислоту (цветная капуста, шпинат, морковь, помидоры, бобовые, печень), серу (яйца), витамин В₁, белки и жиры.

☞ СУЛЬФАМЕТОКСИПИРИДАЗИН

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синоним — Сульфапиридазин.

Формы выпуска. *Местно:* пленки глазные 5.2 мг.

Химическое название. 4-Амино-N-(6-метокси-3-пиридазинил) бензолсульфонамид.

Фармакологическое действие. Противомикробное бактериостатическое средство, сульфаниламид сверхдлительного действия. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероатсинтетазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов. Обладает широким спектром активности, он включает грамположительные бактерии: *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, некоторые штаммы *Proteus spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Chlamydia trachomatis*, некоторые простейшие (*Toxoplasma gondii*, *Plasmodium spp.*). Эффективность снижается в средах с высоким содержанием ПАБК (гноя, очаг тканевой деструкции).

Показания. Инфекционные заболевания глаз (конъюнктивит, блефарит, кератит, трахома и др.).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим сульфаниламидам и производным ПАБК — прокаин, прокаинамид).

С осторожностью. Печеночная и/или почечная недостаточность, ХСН, болезни кроветворной системы.

Режим дозирования. Местно, глазные пленки закладывают за нижнее веко пинцетом 1-2 раза в сутки.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Особые указания. Прием в недостаточной дозе или слишком раннее прекращение лечения может привести к появлению устойчивых штаммов. Следует регулярно проводить анализы крови и мочи. Рекомендуется обильное щелочное питье (2-3 л жидкости в сутки), избегать употребления кислых продуктов питания (лимон, клюквенный сок и др.), пищи, содержащей в больших количествах ПАБК и фо-

лиевую кислоту (цветная капуста, шпинат, морковь, помидоры, бобовые, печень), серу (яйца), витамин В₁, белки и жиры.

▣ СУЛЬФАМЕТРОЛ + ТРИМЕТОПРИМ&

Фарм. группа: противомикробное комбинированное средство (сульфаниламид + фолиевой кислоты синтеза ингибитор).

Синоним — Лидаприм.

Формы выпуска. *Внутрь*: суспензия для приема внутрь 200 мг + 40 мг, 5 мл, таблетки 400 мг + 80 мг, 120, 480 мг, таблетки, таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 0.96 г.

Фармакологическое действие. Комбинированный бактерицидный противомикробный препарат, проявляющий активность в отношении *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*

Фармакокинетика. С_{ss} в крови достигается через 30 мин после начала в/в инфузии. Т_{1/2} из плазмы составляет для нативного сульфаметрола 6.4 ч, для метаболитов триметоприма — 7.8 ч. Выводится главным образом почками и частично с желчью. В течение 48 ч элиминируется 17.4 % активного сульфаметрола и 59 % триметоприма.

Показания. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, уха, горла, носа, мочеполовых путей, ЖКТ, вызванные указанной микрофлорой.

Противопоказания. Гиперчувствительность, мультиформная экссудативная эритема, патологические изменения крови, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, печеночная и/или почечная недостаточность, дефицит фолиевой кислоты, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь, взрослым — по 2 таблетки или 1 таблетке форте 2 раза в сутки, утром и вечером, после еды, с достаточным количеством жидкости; при тяжелом течении инфекций дозу увеличивают в 2 раза. Курс лечения — не менее 5 дней. Для лечения гонореи — 8 таблеток или 4 таблетки форте. При необходимости назначают ту же дозу на следующий день.

В/в капельно — по 250 мл 2 раза в сутки, с интервалом 12 ч; время инфузии — 30 мин, скорость — 125 кап/мин; при интенсивной терапии — 3 раза в сутки с интервалом 8 ч. Детям в возрасте от 6 нед — по 0.5 мерной ложки (2.5 мл) суспензии 2 раза в сутки, в возрасте 2-3 лет — по 1 мерной ложке 2 раза в сутки, в возрасте 3-6 лет — по 1.5 мерной ложки или по 2 таблетки для детей 2 раза в сутки, в возрасте 6-12 лет — по 2 мерные ложки или по 4 таблетки для детей 2 раза в сутки. При КК менее 30 мл/мин дозу следует уменьшить в 2 раза.

Побочные эффекты. Снижение аппетита, тошнота, рвота, нарушение вкуса, диарея; аллергические реакции; озноб, головная боль, артралгия; холестатический гепатит; тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия; кристаллурия, острый интерстициальный нефрит, острый панкреатит; атаксия, психоз; фотодерматит.

Передозировка. Симптомы: тошнота, рвота, помутнение сознания. Лечение: симптоматическое, введение кальция фолината (3-6 мг/сут) уменьшает отрицательное влияние триметоприма на костный мозг.

Взаимодействие. Усиливает действие антикоагулянтов, пероральных гипогликемических ЛС, фенитоина, метотрексата, тиопентала.

Блокаторы канальцевой секреции, индометацин, фенилбутазон, аллопуринол, салицилаты, сульфинпиразон усиливают действие препарата; бензокаин, прокаин, тетракаин — ослабляют.

Несовместим с β -лактамами антибиотиками.

Особые указания. При возникновении аллергических реакций следует немедленно отменить. Нельзя вводить в/а.

☞ СУЛЬФАМОНОМЕТОКСИН

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синоним — Сульфамонеметоксин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 0.5 г.

Химическое название. 4-Амино-N-(6-метокси-4-пиримидинил) бензолсульфонамид.

Фармакологическое действие. Противомикробное бактериостатическое средство, сульфаниламид длительного действия. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, некоторых штаммов *Proteus spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, активен в отношении *Chlamydia trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium spp.* Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероатсинтетазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов.

Фармакокинетика. Абсорбция — быстрая, биодоступность — 70-100%. Связь с белками плазмы — 50-60%. Хорошо проникает в различные органы и ткани; через плацентарный барьер, в грудное молоко. Не проникает через неповрежденный ГЭБ.

Метаболизируется в печени путем ацетилирования с образованием неактивных метаболитов. Выводится почками в виде метаболитов. При кислой реакции мочи может провоцировать кристаллурию.

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительной микрофлорой: тонзиллит, бронхит, пневмония, гайморит, отит, дизентерия, воспалительные заболевания желчных и мочевыводящих путей, рожа, раневые инфекции, трахома.

Противопоказания. Гиперчувствительность, почечная/печеночная недостаточность, болезни крови, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, порфирия, беременность, период лактации, детский возраст (до 14 лет).

Режим дозирования. Внутрь, суточная доза принимается однократно. Взрослым, при легких формах заболевания — 1 г/1 сут, в последующие — по 0.5 г/сут; при тяжелом течении — 2 г/сут, в последующие — по 1 г/сут. Курс лечения — 7-14 дней, при наличии показаний и хорошей переносимости можно принимать в течение 1 мес. Детям — 25 мг/кг в 1-й день, по 12.5 мг/кг в последующие дни.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, кристаллурия, интерстициальный нефрит, почечный тубулярный некроз, гематурия, лейкопения, агранулоцитоз, анемия, метгемоглобинемия, гипокоагуляция, фотосенсибилизация; головокружение, летаргия, нарушение функции печени и щитовидной железы.

Токсико-аллергические и аллергические реакции: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), крапивница, анафилактический шок.

Взаимодействие. Снижает эффективность бактерицидных антибиотиков, действующих только на делящиеся микроорганизмы (в т. ч. пенициллины, цефалоспорины).

Усиливает эффекты не прямых антикоагулянтов, противоэпилептических и пероральных гипогликемических ЛС, метотрексата, фенилбутазона.

Повышает риск развития побочных явлений миелодепрессантов, пероральных контрацептивов, гемолитических и гепатотоксичных ЛС.

Аскорбиновая кислота, гексаметилентетрамин повышают риск развития кристаллурии.

Особые указания. Во время терапии рекомендуется обильное щелочное питье.

☞ СУЛЬФАМОНОМЕТОКСИН + ТРИМЕТОПРИМ&

Фарм. группа: противомикробное комбинированное средство (сульфаниламид + фолиевой кислоты синтеза ингибитор).

Синоним — Сульфатон.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки, таблетки;

Парентерально: раствор для инъекций.

Фармакологическое действие. Комбинированный бактерицидный противомикробный препарат широкого спектра действия. Противомикробная активность определяется одновременным действием на микробную клетку сульфамонометоксина и триметоприма. При комбинированном действии нарушается синтез фолиевых кислот на 2 последовательных стадиях, что приводит к нарушению синтеза нуклеотидов и бактерицидному действию. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, *Chlamydia spp.* (в т. ч. *Chlamydia trachomatis*), некоторых простейших, возбудителей глубоких микозов; штаммов бактерий с приобретенной устойчивостью к сульфаниламидным ЛС. При назначении препарата устойчивость развивается медленнее, чем при проведении терапии только сульфаниламидами.

Фармакокинетика. Сульфамонометоксин быстро абсорбируется из ЖКТ; биодоступность — 70–100 %. Связь с белками плазмы — 50–60 %. Хорошо проникает в различные органы и ткани, а также через плацентарный барьер и в грудное молоко, но не проходит через неповрежденный ГЭБ. Метаболизируется в печени путем ацетилирования с образованием неактивных метаболитов, которые затем выводятся почками. При кислой реакции мочи ацетильные производные могут выпадать в осадок и быть причиной развития кристаллурии.

Триметоприм хорошо всасывается в ЖКТ. C_{\max} создается через 1.5–4 ч. Постоянная эффективная концентрация в плазме сохраняется в течение 6–12 ч. Связь с белками — 62.2 %, но у пациентов с гипоальбуминемией обнаруживается только около 14 % связанного триметоприма. Создает высокие концентрации в легких и почках, а также в желчи (выше, чем концентрация в крови), в плевральной жидкости, синовиальной и перитонеальной жидкостях, проходит через плаценту и ГЭБ (создает концентрации в ликворе, составляющие 50 % от таковых в крови). Метаболизируется лишь незначительная часть препарата, в основном путем конъюгации с глюкокуроновой кислотой. Выводится почками, 80–90 % составляет неизмененный препарат. При нормальной функции почек $T_{1/2}$ — 9–14 ч, при почечной недостаточности может возрастать до 24 ч.

Показания. Бронхит; пневмония (в т. ч. с формированием абсцесса легких и крупозная); рожа; заболевания ЛОР-органов; инфекции мочевыводящих и желчевыводящих путей; дизентерия, бактериальный энтероколит; гонорея; профилактика инфекционных осложнений после оперативных вмешательств.

Противопоказания. Гиперчувствительность; беременность, лейкопения, анемия, ХПН, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, азотемия.

Режим дозирования. Внутрь, независимо от приема пищи. В 1-й день лечения — 2 таблетки 2 раза в сутки («ударная» доза), в последующие 7-14 дней — по 1 таблетке 2 раза в сутки (утром и вечером).

В педиатрии детскую форму назначают детям до 6 лет: детям до 1 года «ударная» суточная доза — 2 таблетки 2 раза в сутки, поддерживающая суточная доза — 1 таблетка 2 раза в сутки; 1-2 лет — 3 таблетки 2 раза в сутки, поддерживающая доза — 1.5 таблетки 2 раза в сутки; 3-6 лет — 4 таблетки 2 раза в сутки, поддерживающая доза — 2 таблетки 2 раза в день. Курс лечения — 5-10 дней. Детям старше 6 лет назначают в таблетках по 0.5 г. В возрасте 6-11 лет — по 1 таблетке 2 раза в сутки в 1-й день лечения, затем по 1/2 таблетки 2 раза в сутки; старше 12 лет — по 2 таблетки 2 раза в сутки в 1-й день лечения и по 1 таблетке 2 раза в сутки в последующие дни. Детям препарат измельчают и растворяют в 5-15 мл кипяченой воды.

Парентерально (в/в капельно) применяют в условиях стационара, когда необходимо создать высокую концентрацию препарата в крови. Перед введением содержимое ампулы (5 мл) растворяют в 125-250 мл 5 % раствора декстрозы или 0.9 % раствора NaCl. Продолжительность инфузии не менее 30 мин. При заболеваниях средней тяжести вводят по 1 ампуле 2 раза в сутки; при тяжелых формах инфекции — в первые 1-3 дня по 2 ампулы 2 раза в сутки. Интервалы между инфузиями — 12 ч. Курс лечения — 7-14 дней. При клиническом улучшении постепенно переходят на пероральный прием.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, изжога, диарея, аллергические реакции, головная боль, анемия, лейкопения, агранулоцитоз. В этих случаях снижают дозу или отменяют препарат.

☒ СУЛЬФАНИЛАМИД

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синоним — Стрептоцид.

Формы выпуска. *Наружно:* линимент 5 %, мазь для наружного применения 10 %, порошок для наружного применения 2 г;

Внутрь: таблетки 0.5 г, 300 мг.

Химическое название. 4-Аминобензолсульфонамид или пара-сульфамидо-бензол-аминометансульфат натрия.

Фармакологическое действие. Противомикробное бактериостатическое средство, сульфаниламид. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероатсинтетазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Yersinia pestis*, *Chlamydia spp.*, *Actinomyces israelii*, *Toxoplasma gondii*.

При нанесении на кожу способствует быстрому заживлению ран и эпителизации эрозий.

Показания. Местное лечение: тонзиллит, инфицированные раны различной этиологии, ожоги (I-II ст.), фолликулиты, фурункул, карбункул, вульгарные угри, импетиго, другие гнойно-воспалительные процессы кожи, рожа.

Противопоказания. Гиперчувствительность, анемия, почечная/печеночная недостаточность, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, азотемия, порфирия, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Местно, наружно, наносят непосредственно на пораженную поверхность (в виде порошка для наружного применения) или намазывают (в виде 10 % мази или 5 % линимента) на марлевую салфетку; перевязки производят через 1-2 дня.

При глубоких ранениях вносят в полость раны 5-10-15 г порошка для наружного применения.

Побочные эффекты. Аллергические реакции. При длительном применении больших доз — системное действие: головная боль, диспепсия, лейкопения, агранулоцитоз, тошнота, рвота, кристаллурия.

Особые указания. Во время терапии рекомендуется обильное щелочное питье.

☞ СУЛЬФАСАЛАЗИН

Фарм. группа: противомикробное и противовоспалительное кишечное средство.

Синонимы: С. А. С. 500; С. А. С. Энтерик 500; Сульфасалазин; Сульфасалазин-ЕН.

Формы выпуска: *Внутрь:* таблетки 0.5 г, таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 0.5 г, таблетки покрытые оболочкой 0.5 г.

Химическое название. 2-Гидрокси-5-[[4-[(2-пиридиниламино)сульфонил]фенил]азо] бензойная кислота.

Фармакологическое действие. Противомикробное кишечное средство, сульфаниламид, оказывает также противовоспалительное действие. Возможность использования в лечении неспецифических колитов связана со способностью сульфасалазина избирательно накапливаться в соединительной ткани стенки кишечника с высвобождением 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), обладающей противовоспалительной активностью, и сульфапиридина, оказывающего противомикробное бактериостатическое действие, конкурентного антагониста ПАБК.

Действует в отношении диплококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки.

Фармакокинетики. Абсорбция — 10 %, подвергается расщеплению микрофлорой кишечника с образованием сульфапиридина — 60-80 % и 25 % 5-АСК. Связь с белками плазмы сульфасалазина — 99 %, сульфапиридина — 50 %, 5-АСК — 43 %.

Сульфапиридин подвергается метаболизму в печени путем гидроксилирования с образованием неактивных метаболитов, 5-АСК — путем ацетилирования. $T_{1/2}$ сульфасалазина — 5-10 ч, сульфапиридина — 6-14 ч, 5-АСК — 0.6-1.4 ч. Выводится через кишечник — 5 % сульфапиридина и 67 % 5-АСК, почками — 75-91 % всосавшегося сульфасалазина (в течение 3 дней).

Показания. Неспецифический язвенный колит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, анемия, порфирия, врожденный дефицит

глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; период лактации, детский возраст (до 5 лет).

Режим дозирования. Внутрь, по 1 г 4-6 раз в сутки, в течение 2-3 нед, с последующим постепенным уменьшением дозы на 0.5-1 г каждые 5-7 дней; курс лечения может длиться до 4-6 мес. Детям 5-7 лет — по 0.25-0.5 г 3-6 раз в сутки, старше 7 лет — по 0.5 г 3-6 раз в сутки.

Побочные эффекты. Головная боль, головокружение, диспепсия: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, снижение аппетита; примесь крови в фекалиях, интерстициальный пневмонит, лекарственный гепатит, фотосенсибилизация, окрашивание мочи в оранжево-желтый цвет, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, аллергические реакции: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), анафилактический шок.

Взаимодействие. Усиливает действие антикоагулянтов, противоэпилептических и пероральных гипогликемических ЛС, а также побочные эффекты цитостатиков, иммунодепрессантов, гепато- и нефротоксичных ЛС.

Особые указания. При длительном лечении необходимо систематически контролировать картину крови.

☞ СУЛЬФАТИАЗОЛ

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синоним — Норсульфазол.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 0.5 г, 250 мг.

Химическое название. 4-Амино-N-тиазолилбензолсульфонамид (и в виде натриевой или серебряной соли).

Фармакологическое действие. Противомикробное бактериостатическое средство, сульфаниламид. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероатсинтетазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Yersinia pestis*, *Chlamydia spp.*, *Actinomyces israelii*, *Toxoplasma gondii*.

Фармакокинетика. При приеме внутрь быстро абсорбируется. Обратимо на 55 % связывается с альбуминами крови. Растворимость в липидах — 15.6 %. В печени метаболизируется путем конъюгации с уксусной кислотой и содержится в крови на 20 % в ацетилированной форме. Выводится почками, на 20 % в виде ацетилных производных, которые при кислой реакции мочи нерастворимы и выпадают в осадок (может вызывать кристаллурю). $T_{1/2}$ — 3.5 ч.

Показания. Инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: заболевания дыхательных и желчевыводящих путей.

Противопоказания. Гиперчувствительность, угнетение костномозгового кроветворения, ХПН, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь, при пневмонии и менингите первоначальная доза — 2 г, затем по 1 г каждые 4-6 ч (курсовая доза — 20-30 г); при стафилококковых инфекциях первоначальная доза — 3-4 г, затем по 1 г 4 раза в сутки в течение 3-6 дней. При дизентерии — по 3-6 г/сут по специальной схеме. Детям дозы уменьшают со-

ответственно возрасту. Высшие дозы для взрослых: разовая — 2 г, суточная — 7 г.

Побочные эффекты. Диспепсия, аллергические реакции, лейкопения, неврит, нарушения функции почек (кристаллурия).

Особые указания. По противомикробной активности значительно уступает антибиотикам, поэтому в настоящее время является препаратом второго ряда и применяется при непереносимости антибиотиков или развитии к ним резистентности.

Во время терапии рекомендуется обильное щелочное питье.

☞ СУЛЬФАТИАЗОЛ СЕРЕБРА

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синоним — Аргосульфан.

Формы выпуска. *Наружно:* крем для наружного применения 2 %.

Химическое название. 4-Амино-N-тиазолилбензолсульфонамид (в виде серебряной соли)

Фармакологическое действие. Сульфаниламидный препарат, оказывает противомикробное, абсорбирующее действие, ускоряет процессы регенерации. Ag^+ тормозит рост и деление бактерий путем связывания с ДНК. При местном применении антибактериальное действие в основном направлено против грамотрицательных микроорганизмов. Препятствует размножению бактерий, частично всасываясь с поверхности раны. Уменьшает боль и жжение в ране, предотвращает инфицирование, ускоряет заживление. Малая растворимость и минимальная резорбция обеспечивают высокую и длительную концентрацию в ране.

Фармакокинетика. Серебряная соль сульфатиазола обладает небольшой растворимостью, в результате чего после местного применения концентрация препарата в ране длительно поддерживается на одинаковом уровне. Благодаря минимальной резорбции препарат не оказывает токсического действия. Только незначительное количество серебряной соли сульфатиазола оказывается в кровотоке, после чего подвергается в печени ацетилированию.

В моче находится в виде неактивных метаболитов и частично в неизменном виде. Абсорбция сульфатиазола увеличивается после его применения на обширных раневых поверхностях.

Показания. Ожоги различной степени, любой природы (термические, солнечные, химические, электрическим током, лучевые и т. д.); обморожения.

Пролежни; трофические язвы голени различного генеза (в т. ч. при хронической венозной недостаточности, облитерирующем энтертерийте, нарушениях кровоснабжения при сахарном диабете, рожее и т. д.).

Гнойные раны; мелкие бытовые травмы (порезы, ссадины).

Инфицированные дерматиты, простой контактный дерматит, ослонженный импетиго; микробная экзема; стрептостафилодермия.

Противопоказания. Гиперчувствительность, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, недоношенность, период новорожденности (возраст до 2 мес).

С осторожностью. Обширные ожоги, почечная и/или печеночная недостаточность, беременность и период лактации.

Режим дозирования. Наружно. На пораженную поверхность наносят тонкий слой толщиной 2-3 мм 1-2 раза в сутки, покрывают стерильной марлей. Можно применять открытым способом или с помо-

шью окклюзионной повязки. Максимальная суточная доза — 25 г. Максимальная продолжительность лечения — 60 дней.

Побочные эффекты. Аллергические реакции, местные реакции (жжение, зуд, гиперемия кожи). При длительном применении — лейкопения, десквамативный дерматит.

Особые указания. При нанесении на инфицированные раны может появиться экссудат, в таком случае перед следующим нанесением крема рану промывают 3 % водным раствором борной кислоты или 1 % раствором хлоргексидина.

При печеночной и/или почечной недостаточности необходимо контролировать концентрацию сульфаниламидов в сыворотке крови.

Следует соблюдать осторожность при применении у шоковых больных с обширными ожогами из-за невозможности сбора полноценного аллергологического анамнеза.

☞ СУЛЬФАЦЕТАМИД

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синонимы: Сульфацил; Сульфацил натрия; Сульфацил натрия-ДИА; Сульфацил натрия-МЭЗ; Сульфациленд.

Формы выпуска. Наружно: мазь для наружного применения 30 %;

Местно: капли глазные 10 %, 20 %.

Химическое название. N-[(Аминофенил) сульфонил] ацетамид (в виде натриевой соли).

Фармакологическое действие. Противомикробное бактериостатическое средство, сульфаниламид. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероатсинтетазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов.

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Yersinia pestis*, *Chlamydia spp.*, *Actinomyces israelii*, *Toxoplasma gondii*.

Фармакокинетика. Проникает в ткани и жидкости глаза. Всасывается в системный кровоток через воспаленную конъюнктиву.

Показания. Конъюнктивит, блефарит, гнойная язва роговицы, профилактика и лечение бленнорей у новорожденных, гонорейные и хламидийные заболевания глаз у взрослых.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Местно, закапывают по 1-2 кап в каждый конъюнктивальный мешок 4-6 раз в сутки. Для профилактики бленнорей у новорожденных — по 2 кап в каждый конъюнктивальный мешок непосредственно после рождения и по 2 кап — через 2 ч.

Мазь — закладывают за веко 3-4 раза в сутки.

Побочные эффекты. Жжение, слезотечение, резь, зуд в глазах, аллергические реакции.

Взаимодействие. Совместное применение с прокаинамидом и тетракаином снижает бактериостатический эффект. Несовместим с солями серебра.

Особые указания. Пациенты, обладающие повышенной чувствительностью к фуросемиду, тиазидным диуретикам, сульфонилмочевине или ингибиторам карбоангидразы, могут иметь повышенную чувствительность к сульфацилацетамиду.

☞ СУЛЬФАЦЕТАМИД

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синоним — Сульфацил натрия.

Формы выпуска. *Парентерально:* раствор для инъекций 300 мг/мл.

Химическое название. N-[(аминофенил)сульфонил] ацетамид (в виде натриевой соли).

Фармакологическое действие. Противомикробное бактериостатическое средство, сульфаниламид. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероатсинтетазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов.

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Yersinia pestis*, *Chlamydia* spp., *Actinomyces israelii*, *Toxoplasma gondii*.

Показания. Пневмония, гнойный трахеобронхит, инфекции мочевыводящих путей.

Противопоказания. Гиперчувствительность, угнетение костномозгового кроветворения, уремия.

Режим дозирования. В/в, медленно (в течение не менее 5 мин) 3-5 мл 30 % раствора 2 раза в день с промежутком 12 ч.

Побочные эффекты. Аллергические реакции, лейкопения, тошнота.

Особые указания. Пациенты, обладающие повышенной чувствительностью к фуросемиду, тиазидным диуретикам, сульфонилмочевине или ингибиторам карбоангидразы могут иметь повышенную чувствительность к сульфацетамиду.

☞ СУЛЬФАЭТИДОЛ

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синоним — Этазол.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 60 г, таблетки 0.5 г, 250 мг;

Парентерально: раствор для инъекций 100, 200 мг/мл.

Химическое название. 4-Амино-N-(5-этил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) бензолсульфонамид.

Фармакологическое действие. Противомикробное бактериостатическое средство, сульфаниламид. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероатсинтетазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов.

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков (*Streptococcus* spp., *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*), *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Klebsiella* spp., *Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Yersinia pestis*, *Chlamydia* spp., *Actinomyces israelii*, *Toxoplasma gondii*.

Фармакокинетика. Быстро и полно всасывается в ЖКТ, связь с белками плазмы — 95 %.

Частично метаболизируется в печени с образованием неактивных ацетилированных метаболитов, концентрация их в крови составляет 5-10 %. $T_{1/2}$ — 7 ч. Выводится почками, в основном в неизменном виде, 5-15 % составляет ацетильный метаболит. Не подвергается реабсорбции в почечных канальцах. Метаболиты хорошо растворимы, не вызывают кристаллурии.

Показания. Инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: бронхит, пневмония, рожа; инфекции мочевыводящих путей (пиелит, цистит); желчевыводящих путей; дизентерия, бактериальный энтероколит; гонорея; профилактика инфекционных осложнений после оперативных вмешательств; инфекции кожи, дыхательных путей, ЛОР-органов.

Противопоказания. Гиперчувствительность, анемия, почечная и/или печеночная недостаточность, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, азотемия, беременность, период лактации, порфирия, нефроуролитиаз.

Режим дозирования. Внутрь (таблетки), взрослым — по 1 г 4-6 раз в сутки; высшая разовая доза — 2 г, суточная — 7 г. Детям: до 2 лет — 0.1-0.3 г 6 раз в сутки, 2-5 лет — 0.3-0.4 г 6 раз в сутки, 6-12 лет — 0.5 г 6 раз в сутки. Курс лечения 7-10 дней.

Гранулы: предварительно растворяют содержимое банки (60 г гранул) в свежескипяченной воде, нагретой до 40 °С. Объем воды доводят до метки 100 мл, периодически взбалтывая в течение 30 мин. Полуценный раствор отмеряют мерным стаканчиком с делениями 5-10-15-20 мл. Дозы на 1 прием: детям 1 года — 5 мл (0.1 г); 2 года — 0.2 г; 3-4 года — 0.3 г; 5-6 лет — 0.4 г. Интервал между приемами — 4 ч; курс лечения — 7-10 дней. Высшие суточные дозы для детей до 3 лет — 2 г, 5-6 лет — 2.5 г.

В/м или в/в (медленно), взрослым — по 0.5-1-2 г каждые 8 ч; максимальная суточная доза — 6 г. Детям: 1-2 лет разовая доза — 0.1-0.3 г, 3-4 лет — 0.3-0.4 г, 5-12 лет — 0.5 г.

Побочные эффекты. Головная боль, головокружение, диспепсия: тошнота, рвота, боль в животе, диарея; интерстициальный нефрит, лекарственный гепатит, кристаллурия; метгемоглобинемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия; аллергические реакции: кожная сыпь, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), анафилактический шок.

Взаимодействие. Усиливает действие антикоагулянтов, противоэпилептических и пероральных гипогликемических ЛС, усиливает риск развития побочных эффектов цитостатиков, иммунодепрессантов, гепато- и нефротоксических ЛС.

Особые указания. Препарат в гранулах предназначен преимущественно для детей младшего возраста, испытывающих затруднения в приеме сульфаниламидных ЛС в таблетках.

ТЕЙКОПЛАНИН

Фарм. группа: антибиотик-гликопептид.

Синоним — Таргоцид.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 200, 400 мг.

Фармакологическое действие. Гликопептидный антибиотик, обладает бактерицидной активностью в отношении аэробных и анаэробных грамположительных микроорганизмов. Подавляет рост микроорганизмов, блокирует синтез клеточной стенки, образуя комплекс с ацил-D-аланил-D-аланином мукопептида клеточной стенки, подавляет образование сферопластов.

Активен в отношении: *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативных штаммов *Staphylococcus spp.* (включая резистентных к метициллину и другим β-лактамам антибиотикам), *Streptococcus spp.*, *Enterococcus*

faecalis, *Listeria monocytogenes*, микрококков, *Corynebacterium spp.* (группы J, K) и грамположительных анаэробных бактерий, включая *Clostridium difficile*, *Peptococcus spp.* Перекрестной устойчивости к антибиотикам других классов нет.

Фармакокинетика. Биодоступность после в/м инъекции 3–6 мг/кг — 90 %. Связь с белками плазмы — 90–95 %. Очень медленно проникает в ткани и органы.

$T_{1/2}$ после в/в введения 3–6 мг/кг — 150 ч. Выводится почками — 80 %.

Показания. Инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами, включая штаммы, резистентные к метициллину и цефалоспорином: инфекции дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов; сепсис; эндокардит; перитонит, связанный с непрерывным амбулаторным перитонеальным диализом; проведение ортопедических и/или челюстно-лицевых операций (профилактика); синдром раздраженной толстой кишки, инфекционный колит, псевдомембранозный энтероколит, вызванные *Clostridium difficile*.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к ванкомицину).

С осторожностью. Беременность, период лактации.

Режим дозирования. В/в струйно (в течение 3–5 мин) или капельно (в течение 30 мин), в/м.

При инфекциях средней тяжести начальная доза — 400 мг (6 мг/кг) в/в, однократно в первый день, с последующей поддерживающей дозой 200 мг (3 мг/кг), однократно в сутки, в/в или в/м.

При тяжелом течении начальная доза — 400 мг в/в каждые 12 ч для первых 3 введений, поддерживающая доза — 400 мг в/в, однократно в день; у больных с ожогами или эндокардитом поддерживающая доза — 12 мг/кг/сут. У пациентов с массой тела более 85 кг рекомендуется скорректировать дозу с учетом массы тела.

Хирургическая профилактика: 400 мг (или 6 мг/кг при массе пациента более 85 кг) в виде в/в однократной инъекции во время вводной анестезии.

При ХПН коррекции дозы не требуется до 3-го дня лечения, с 4-го дня концентрация тейкоплагина в сыворотке крови должна поддерживаться на уровне 10 мг/л: при КК 40–60 мл/мин поддерживающую дозу уменьшают в 2 раза или прежнюю дозу вводят 1 раз в 2 дня; при КК менее 40 мл/мин и у больных, находящихся на гемодиализе, поддерживающую дозу уменьшают в 3 раза или вводят прежнюю дозу каждый третий день.

При перитоните, связанном с непрерывным амбулаторным перитонеальным диализом: после в/в введения начальной однократной дозы 400 мг, 20 мг/л добавляются к резервуару в течение 1 нед, 20 мг/л — в сменный резервуар на второй неделе, 20 мг/л — на третьей неделе.

У новорожденных и детей до 2 мес вводят только в/в инфузионно в течение 30 мин: начальная доза — 16 мг/кг, поддерживающая доза — 8 мг/кг 1 раз в сутки. Для детей от 2 мес до 16 лет начальная доза — 10 мг/кг, с интервалом 12 ч для первых 3 доз, с последующим переходом на поддерживающую дозу — 6 мг/кг, однократно в сутки, в/в или в/м. При тяжелом течении инфекций и нейтропении начальная доза — 10 мг/кг с интервалом 12 ч для первых 3 доз, с переходом на поддерживающую дозу — 10 мг/кг, вводимую 1 раз в сутки.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: сыпь, зуд, лихорадка, бронхоспазм, анафилактические реакции, крапивница, ангионевротический отек, очень редко — эксфолиативный дерматит, токсический некроз кожи, мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение концентрации ЩФ.

Со стороны органов кроветворения: редко — агранулоцитоз, эозинофилия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: гиперкреатининемия, нарушение функции почек.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль; снижение слуха, шум в ушах, вестибулярные и лабиринтные нарушения.

Местные реакции: гиперемия кожи, болезненность в месте введения, тромбоз, абсцесс.

Прочие: гиперемия кожи лица, «приливы» крови (при в/в введении).

Взаимодействие. Фармацевтически совместим с растворами: NaCl 0.9 % и 0.18 %, Рингера, Хартмана, декстрозы 4 % и 5 %; растворами для перитонеального диализа, содержащими 1.36 % или 3.86 % декстрозы. Фармацевтически несовместим с аминогликозидами, гепарином. Аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин, фуросемид усиливают нефро- и ототоксическое действие.

Особые указания. В период лечения необходимо осуществлять контроль за картиной периферической крови, функцией печени, почек.

ТЕНОНИТРОЗОЛ

Фарм. группа: противопротозойное средство.

Синоним — Атрикан 250.

Формы выпуска. *Внутрь*: капсулы кишечнорастворимые 250 мг.

Химическое название. N-(5-Нитро-2-тиазолил)-2-тиофенкарбоксамид.

Фармакологическое действие. Противопротозойное средство, активно в отношении трихомонад, грибов; оказывает антиалкогольное (дисульфирамоподобное) действие.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая. Выводится медленно, что позволяет поддерживать в крови трихомонацидную концентрацию в течение многих часов.

Показания. Инфекции мочеполовых органов: трихомониаз, кандидоз, лямблиоз, амебиаз.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь, по 250 мг утром и вечером в течение 4 дней.

Побочные эффекты. Гиперчувствительность, тошнота, снижение аппетита, эпигастральная боль.

Взаимодействие. Несовместим с этанолом.

Особые указания. Для обеспечения полной эффективности обязательно лечение полового партнера. В связи с возможным проникновением в глазную жидкость рекомендуется воздерживаться от использования контактных линз.

ТЕРБИНАФИН

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Бинафин; Брамизил; Ламизил; Ламизил Дермгель; Ламизинил; Медофлоран; Микотербин; Онихон; Тербизил; Тербинокс; Тербифин; Термикон; Фунготербин; Экзифин.

Формы выпуска. *Наружно:* гель для наружного применения 1 %, крем для наружного применения 1 %, 10 мг/г, мазь для наружного применения 1 %, раствор для наружного применения 1 %, спрей для наружного применения 1 %;

Внутрь: таблетки 125, 250 мг.

Химическое название. (Е)-N-(6,6-Диметил-2-гептен-4-инил)-N-метил-1-нафталенметанамин.

Описание. Белый или почти белый мелкокристаллический порошок, хорошо растворимый в метаноле и метиленхлориде, растворимый в этаноле, трудно растворимый в воде.

Фармакологическое действие. Противогрибковый препарат для перорального и местного применения. В низких концентрациях обладает фунгицидной активностью в отношении дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*), плесневых грибов (в основном *Candida albicans*). При местном применении — *Pityrosporum orbiculare*.

Активность в отношении дрожжей носит фунгицидный или фунгистатический характер, в зависимости от вида грибов.

Тербинафин, ингибируя скваленэпоксидазу в клеточной мембране гриба (не относящуюся к системе цитохрома Р-450), специфически подавляет ранний этап синтеза стеролов в клетке гриба, что приводит к дефициту эргостерола, внутриклеточному накоплению сквалена и гибели клетки гриба.

Тербинафин не оказывает влияния на метаболизм гормонов или других ЛС.

МПК для *Trichophyton rubrum* — 0.001-0.06 мкг/мл.

При ониомикозах кистей эффективность лечения составляет 95 %, при ониомикозах стоп — более 90 %. При хронических дерматофитиях гладкой кожи ремиссия достигается у 75-95 % больных. Субъективное улучшение при лечении прогрессирующего кандидоза гладкой кожи и поражения крупных и межпальцевых складок, вульвовагинита, паронихии, обусловленных *Candida albicans* и резистентных к терапии нистатином, леворином в сочетании с клотримазолом и миконазолом, наступает на 3-4-е сутки, а полное разрешение процесса — через 3-5 нед.

Фармакокинетика. При местном применении абсорбция — 5 %, оказывает незначительное системное действие. При приеме внутрь 250 мг абсорбция быстрая, биодоступность — около 40 % (эффект «первого прохождения»). C_{\max} — 0.97 мкг/мл, $T_{C_{\max}}$ — 2 ч. Пища не влияет на биодоступность. Связь с белками плазмы — 99 %. При однократном нанесении на поверхность кожи площадью 30 кв. см в моче обнаруживается 3.5 % дозы.

Быстро проникает через кожу и накапливается в сальных железах. Высокие концентрации создаются в волосяных фолликулах и волосах, через несколько недель применения проникает также в ногтевые пластинки, накапливается в роговом слое кожи (концентрация возрастает в 10 раз на 2-й день после приема 250 мг, на 12-й день — в 70

раз) и ногтях (скорость диффузии превышает скорость роста ногтя) в концентрациях, обеспечивающих фунгицидное действие.

Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 16-18 ч. $T_{1/2}$ терминальной фазы — 200-400 ч. Выводится через кожу, почками (70 %) в виде метаболитов. Не кумулирует. Выделяется с грудным молоком.

У пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью снижается скорость выведения.

Показания. Грибковые заболевания кожи и ногтей (при онихомикозе не используют лекарственные формы для местного применения), вызванные чувствительными возбудителями (трихофития, микроспория, эпидермофития, руброфития, кандидоз кожи и слизистых оболочек); разноцветный лишай (только лекарственные формы для местного применения).

Противопоказания. Гиперчувствительность, период лактации, детский возраст (до 2 лет).

С осторожностью. Печеночная и/или почечная недостаточность, алкоголизм, угнетение костномозгового кроветворения, опухоли, болезни обмена веществ, окклюзионные заболевания сосудов конечностей.

Режим дозирования. Длительность проводимого лечения зависит от показаний и тяжести течения заболевания.

Внутрь, после еды, по 0.125 г 2 раза в день или по 0.25 г 1 раз в день; средняя продолжительность лечения — 1-2 нед.

Пациентам с печеночной и почечной недостаточностью — 0.125 г 1 раз в день.

Детям с массой тела менее 20 кг — 62.5 мг/сут, от 20 до 40 кг — 125 мг, более 40 кг — 250 мг, 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения при дерматомикозе стоп (межпальцевый, подошвенный или по типу носков) — 2-6 нед, при дерматомикозе туловища, голеней — 2-4 нед, при кандидозе кожи — 2-4 нед, при микозе волосистой части головы — 4 нед, при онихомикозе ногтей в большинстве случаев достаточно 6 нед лечения, при онихомикозе стоп — 12 нед. Некоторым больным, у которых снижена скорость роста ногтей, может потребоваться более длительный срок лечения.

Наружно, крем и мазь наносят на пораженные участки кожи и прилежащие области тонким слоем, слегка втирая, 1 или 2 раза в день. Курс лечения — в среднем 2-4 нед.

Спрей и раствор наносят на пораженные участки кожи (после очищения и подсушивания) и прилежащие области 1 или 2 раза в день в количестве, достаточном для тщательного увлажнения. Продолжительность и кратность применения: дерматомикоз туловища, голеней — 1 нед, 1 раз в сутки; дерматомикоз стоп — 1 нед, 1 раз в сутки; разноцветный лишай — 1 нед, 2 раза в сутки.

Побочные эффекты. В 1-10 % случаев: диспептические нарушения (снижение аппетита, тошнота, диарея, чувство переполнения желудка, боль в животе); кожные аллергические реакции (крапивница, сыпь); мышечно-скелетные реакции (артралгия, миалгия).

С частотой 0.1-1 %: нарушения вкусовых ощущений, включая их утрату (восстановление происходит в течение нескольких недель после прекращения лечения).

Крайне редко (с частотой 0.01-0.1 %): гепатобилиарные нарушения (холестатическая желтуха).

С частотой менее 0.01 %: злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактоидные реакции, агранулоцитоз или тромбоцитопения, нейтропения.

При применении крема, спрея — зуд и жжение кожи, гиперемия в месте нанесения.

Передозировка. Симптомы: головная боль, тошнота, гастралгия, головокружение.

Лечение: активированный уголь, при необходимости — симптоматическая поддерживающая терапия.

Взаимодействие. Снижает клиренс кофеина на 20 %.

ЛС, вызывающие индукцию микросомальных ферментов печени, увеличивают клиренс тербинафина; ЛС, ингибирующие микросомальные ферменты печени, — уменьшают.

Этанол и другие гепатотоксичные ЛС повышают риск развития гепатотоксичности.

Особые указания. Нерегулярное применение или досрочное окончание лечения повышает риск развития рецидива.

Если через 2 нед лечения не отмечается улучшения состояния, необходимо повторно определить возбудителя заболевания и его чувствительность к препарату.

Перед началом и в процессе лечения необходим контроль показателей функции печени. При выявлении симптомов, позволяющих предположить нарушения функции печени (снижение аппетита, стойкая тошнота, желтуха, темная моча, необычная утомляемость), необходимо отменить препарат.

При отрубевидном лишае эффективно только местное лечение. Системное применение при онихомикозе оправдано только в случае тотального поражения большинства ногтей, наличия выраженного подногтевого гиперкератоза, неэффективности предшествующей местной терапии.

В процессе лечения (через 2 нед) и в конце необходимо производить противогрибковую обработку обуви, носков и чулок.

Избегать попадания крема, мази на слизистую оболочку глаз, носа, рта.

Удаления ногтевых пластинок при лечении онихомикоза кистей в течение 3 нед и онихомикоза стоп в течение 6 нед не требуется.

Тержинан

Фарм. группа: противомикробное средство.

Состав: неомицин 100 мг, нистатин 100 МЕ, преднизолон 3 мг, тернидазол 200 мг.

Формы выпуска. *Вагинально:* таблетки вагинальные.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, оказывает противомикробное, противовоспалительное, противовоспалительное и противогрибковое действие; обеспечивает целостность слизистой оболочки влагалища и постоянство pH. Тернидазол — противогрибковое средство из группы производных имидазола, снижает синтез эргостерола (составной части клеточной мембраны), изменяет структуру и свойства клеточной мембраны.

Неомицин — антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов, действует бактерицидно в отношении грамположительных (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Shigella dysenteria spp.*, *Shigella flexneri spp.*,

Shigella boydii spp., *Shigella sonnei* spp., *Proteus* spp.) микроорганизмов; в отношении *Streptococcus* spp. малоактивен. Устойчивость микроорганизмов развивается медленно и в небольшой степени.

Нистагин — противогрибковый антибиотик из группы полиенов, высокоактивен в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp.; изменяет проницаемость клеточных мембран и замедляет их рост.

Преднизолон — дегидрированный аналог гидрокортизона, оказывает выраженное противовоспалительное, противоаллергическое, противоэкссудативное действие.

Показания. Бактериальный вагинит, трихомониаз влагалища, вагинит, вызванный грибами рода *Candida*; смешанные вагиниты.

Профилактика вагинитов перед гинекологическими операциями, родами, абортom; до и после установки ВМК, диатермокоагуляции шейки матки; перед гистерографией.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Интравагинально, по 1 таблетке перед сном в течение 10 дней; в случае подтвержденного микоза — 20 дней. Перед введением во влагалище таблетку в течение 20–30 с держат в воде.

Побочные эффекты. Аллергические реакции; жжение, зуд.

Особые указания. Необходимо одновременно провести лечение полового партнера из-за опасности повторного заражения.

☒ ТЕТРАЦИКЛИН

Фарм. группа: антибиотик-тетрациклин.

Формы выпуска. *Внутрь*: капсулы 100, 200 тыс. ЕД, таблетки покрытые оболочкой 50 тыс. ЕД, 100, 250 мг.

Химическое название. [4S-(4альфа,4а альфа,5а альфа,6бета,12а альфа)]-4-(Диметиламино)-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-окитагидро-3,6,10,12,12а-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамид (в виде гидрохлорида или тригидрата).

Описание. Желтый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Очень мало растворим в воде, трудно в этаноле, легко — в растворах крепких кислот и щелочей. Гигроскопичен. На свету темнеет.

Фармакологическое действие. Бактериостатический антибиотик из группы тетрациклинов. Нарушает образование комплекса между транспортной РНК и рибосомой, что приводит к подавлению синтеза белка.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus* spp. (в т. ч. *Staphylococcus aureus*, включая продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Streptococcus* spp. (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Listeria* spp., *Bacillus anthracis*, *Clostridium* spp., *Actinomyces israelii*;

грамотрицательных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Bordetella pertussis*, большинства энтеробактерий (*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., включая *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia pestis*, *Bartonella bacilliformis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio fetus*, *Rickettsia* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Bruceella* spp. (в комбинации со стрептомицином);

при противопоказаниях к назначению пенициллинов — *Clostridium* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Actinomyces* spp.; активен также в отношении возбудителей венерической и паховой лимфогранулемы, *Treponema* spp.

К тетрациклину устойчивы микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, большинство штаммов *Bacteroides spp.* и грибов, вирусы, β -гемолитические стрептококки группы А (включая 44 % штаммов *Streptococcus pyogenes* и 74 % штаммов *Streptococcus faecalis*).

Фармакокинетика. Абсорбция — 75-77 %, при приеме пищи снижается, связь с белками плазмы — 55-65 %. $T_{C_{max}}$ при пероральном приеме — 2-3 ч (для достижения терапевтической концентрации может потребоваться 2-3 дня). В течение последующих 8 ч концентрация постепенно снижается. C_{max} — 1.5-3.5 мг/л (для достижения лечебного эффекта достаточно концентрации 1 мг/л).

В организме распределяется неравномерно: C_{max} определяется в печени, почках, легких и в органах с хорошо развитой РЭС — селезенке, лимфатических узлах. Концентрация в желчи в 5-10 раз выше, чем в сыворотке крови. В тканях щитовидной и предстательной железы концентрация тетрациклина соответствует обнаруживаемой в плазме; в плевральной, асцитической жидкости, слюне, молоке кормящих женщин — 60-100 % концентрации в плазме. В больших количествах накапливается в костной ткани, тканях опухолей, в дентине и эмали молочных зубов. Плохо проникает через ГЭБ. При интактных мозговых оболочках в СМЖ не определяется или обнаруживается в незначительном количестве (5-10 % от концентрации в плазме). У больных с заболеваниями ЦНС, особенно при воспалительных процессах в оболочках мозга, концентрация в СМЖ составляет 8-36 % концентрации в плазме. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Объем распределения — 1.3-1.6 л/кг.

Незначительно метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ — 6-11 ч, при анурии — 57-108 ч. В моче обнаруживается в высокой концентрации через 2 ч после введения и сохраняется в течение 6-12 ч; за первые 12 ч почками выводится до 10-20 % дозы. В меньших количествах (5-10 % общей дозы) выводится с желчью в кишечник, где происходит частичное обратное всасывание, что способствует длительной циркуляции активного вещества в организме (кишечно-печеночная циркуляция). Выведение через кишечник — 20-50 %. При гемодиализе удаляется медленно.

Показания. Инфекционные заболевания, вызванные чувствительными возбудителями: пневмония и инфекции дыхательных путей, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, инфекции дыхательных путей, вызванные *Haemophilus influenzae* и *Klebsiella spp.*, бактериальные инфекции мочеполовых органов, инфекции кожи и мягких тканей, язвенно-некротический гингивостоматит, конъюнктивит, угревая сыпь, актиномикоз, кишечный амебиаз, сибирская язва, бруцеллез, барто-неллез, шанкроид, холера, хламидиоз, неосложненная гонорея, паховая гранулема, венерическая лимфогранулема, листериоз, чума, псит-такоз, везикулезный риккетсиоз, пятнистая лихорадка Скалистых гор, сыпной тиф, возвратный тиф, сифилис, трахома, туляремия, фрамбезия.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (II-III триместр), период лактации, детский возраст (до 8 лет), лейкопения.

С осторожностью. Почечная недостаточность.

Режим дозирования. Внутрь, запивая большим количеством жидкости, взрослым — по 0.25-0.5 г 4 раза в сутки или по 0.5-1 г каждые 12 ч. Максимальная суточная доза — 4 г.

При угревой сыпи: 0.5-2 г/сут в разделенных дозах. В случае улучшения состояния (обычно через 3 нед) дозу постепенно снижают до

поддерживающей — 0.125-1 г. Адекватная ремиссия угревой сыпи может быть достигнута при использовании препарата через день или прерывистой терапии.

Бруцеллез — 0.5 г каждые 6 ч в течение 3 нед, одновременно с в/м введением стрептомицина в дозе 1 г каждые 12 ч в течение 1 нед и 1 раз в сутки в течение 2 нед.

Неосложненная гонорея: начальная разовая доза — 1.5 г, затем по 0.5 г каждые 6 ч в течение 4 дней (суммарная доза 9 г).

Сифилис — 0.5 г каждые 6 ч в течение 15 дней (ранний сифилис) или 30 дней (поздний сифилис).

Неосложненные уретральные, эндоцервикальные и ректальные инфекции, вызванные *Chlamydia trachomatis*, — 0.5 г 4 раза в сутки в течение не менее 7 дней.

Детям старше 8 лет — по 6.25-12.5 мг/кг каждые 6 ч или по 12.5-25 мг/кг каждые 12 ч.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, рвота, диарея, тошнота, глоссит, эзофагит, гастрит, изъязвление желудка и двенадцатиперстной кишки, гипертрофия сосочков языка, дисфагия, гепатотоксическое действие, повышение активности «печеночных» трансаминаз, панкреатит, кишечный дисбактериоз.

Со стороны нервной системы: повышение внутричерепного давления, головокружение или неустойчивость.

Со стороны органов кроветворения: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения.

Со стороны мочевыделительной системы: азотемия, гиперкреатинемия.

Аллергические и иммунопатологические реакции: макулопапулезная сыпь, гиперемия кожи, ангионевротический отек, анафилактические реакции, лекарственная СКВ, фотосенсибилизация.

Прочие: суперинфекция, кандидоз, гиповитаминоз В, гипербилирубинемия, изменение цвета зубной эмали у детей.

Взаимодействие. В связи с подавлением кишечной микрофлоры снижает протромбиновый индекс (требуется снижения дозы непрямых антикоагулянтов).

Снижает эффективность бактерицидных антибиотиков, нарушающих синтез клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины).

Снижает эффективность эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов и увеличивает риск развития кровотечений «прорыва»; ретинол — риск развития повышения внутричерепного давления.

Абсорбцию снижают антациды, содержащие Al^{3+} , Mg^{2+} и Ca^{2+} , препараты Fe и колестирамин.

Химотрипсин повышает концентрацию и продолжительность циркуляции.

Особые указания. В связи с возможным развитием фотосенсибилизации необходимо ограничение инсоляции.

При длительном использовании необходим периодический контроль за функцией почек, печени, органов кроветворения.

Может маскировать проявления сифилиса, в связи с чем, при возможности смешанной инфекции, необходимо ежемесячное проведение серологического анализа на протяжении 4 мес.

Все тетрациклины образуют стойкие комплексы с Ca^{2+} в любой костнообразующей ткани. В связи с этим прием в период развития зубов может стать причиной долговременного окрашивания зубов в желто-серо-коричневый цвет, а также гипоплазии эмали.

Для профилактики гиповитаминоза следует назначать витамины группы В и К, пивные дрожжи.

▣ ТЕТРАЦИКЛИН

Фарм. группа: антибиотик-тетрациклин.

Формы выпуска. *Местно:* мазь глазная 10 тыс. ЕД/г.

Химическое название. [4S-(4альфа, 4а альфа, 5а альфа, 6бета, 12а альфа)]-4-(Диметиламино)-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-окитагидро-3,6,10,12,12а-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамид (и в виде гидрохлорида или тригидрата).

Фармакологическое действие. Бактериостатический антибиотик из группы тетрациклинов. Нарушает образование комплекса между транспортной РНК и рибосомой, что приводит к подавлению синтеза белка.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (в т. ч. *Staphylococcus aureus*, включая продуцирующие пенициллиназу штаммы), *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Listeria spp.*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces israelii*;

грамотрицательных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Bordetella pertussis*, большинства энтеробактерий: *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, включая *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia pestis*, *Bartonella bacilliformis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio fetus*, *Rickettsia spp.*, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella spp.* (в комбинации со стрептомицином);

при противопоказаниях к назначению пенициллинов — *Clostridium spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Actinomyces spp.*; активен также в отношении возбудителей венерической и паховой лимфогранулемы, *Treponema spp.*

К тетрациклину устойчивы микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, большинство штаммов *Bacteroides spp.* и грибов, вирусы, β-гемолитические стрептококки группы А (включая 44 % штаммов *Streptococcus pyogenes* и 74 % штаммов *Streptococcus faecalis*).

Показания. Бактериальные и хламидийные глазные инфекции — блефарит, блефароконъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, мейболит (ячмень), трахома, поражение глаз при розовых угрях.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Местно, закладывают за веко каждые 2-4 ч или чаще. Длительность применения зависит от формы заболевания: при трахоме — 1-2 мес и дольше (возможно сочетание с ЛС системного действия).

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Особые указания. После применения мази возможна нечеткость зрения.

Если в течение нескольких дней состояние не улучшается, следует проконсультироваться с врачом.

▣ ТЕТРАЦИКЛИН

Фарм. группа: антибиотик-тетрациклин.

Синонимы: Имекс; Тетрациклин; Тетрациклин-АКОС.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения 3 %, 30 мг/г.

Химическое название. [4S-(4альфа,4а альфа,5а альфа,6бета,12а альфа)]-4-(Диметиламино)-1,4,4а,5,5а,6,11,12а-окитагидро-3,6,10,12,12а-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-2-нафтаценкарбоксамид (и в виде гидрохлорида или тригидрата).

Фармакологическое действие. Бактериостатический антибиотик широкого спектра из группы тетрациклинов. Нарушает образование комплекса между транспортной РНК и рибосомой, что приводит к нарушению синтеза белка. Активен в отношении *Propionibacterium acne* (*Corynebacterium acne*), грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Фармакокинетика. При нанесении на здоровую кожу практически не всасывается.

Показания. Обыкновенные угри, бактериальные инфекции кожи.

Противопоказания. Гиперчувствительность, детский возраст (до 11 лет).

Режим дозирования. Наружно, мазь наносят на пораженные участки кожи 1-2 раза в сутки (возможно наложение марлевой повязки).

Побочные эффекты. Аллергические реакции: жжение, гиперемия кожи, отечность или другие признаки раздражения.

Особые указания. Не рекомендуется применять при глубоких или колотых ранах, тяжелых ожогах, в офтальмологии (используют 1% глазную мазь).

Следует иметь в виду, что использование антибактериальных ЛС для наружного применения может привести к сенсibilизации организма, сопровождающейся развитием реакций повышенной чувствительности.

Если в течение 2 нед состояние не улучшается, следует проконсультироваться с врачом.

Адекватных и строго контролируемых исследований у детей до 11 лет не проведено; дозы для данной категории пациентов не определены.

▣ ТЕТРАЦИКЛИН + НИСТАТИН&

Фарм. группа: антибиотик комбинированный.

Синоним — Тетрациклин и нистатин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки покрытые оболочкой.

Фармакологическое действие. Комбинированное антибактериальное средство. Тетрациклин — бактериостатический антибиотик из группы тетрациклинов. Активен в отношении грамположительных (*Staphylococcus spp.*, в т. ч. продуцирующие пенициллиназу; *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*, *Listeria spp.*, *Bacillus anthracis*) и грамотрицательных микроорганизмов (*Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*), а также *Rickettsia spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Treponema spp.* Устойчивы: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, большинство штаммов *Bacteroides spp.* и грибов, мелкие вирусы.

Нистатин — полиеновый фунгицидный антибиотик, высокоактивный в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.*

Показания. Инфекционные заболевания, вызванные чувствительной микрофлорой: пневмония, бронхит, трахеит, эмпиема плевры; холецистит, пиелонефрит, кишечные инфекции; коклюш, эндокардит, эндометрит, простатит, сифилис, гонорея, бруцеллез, риккетсиоз; гнойные инфекции мягких тканей; остеомиелит; трахома, конь-

юнктивит, блефарит; тонзиллит, отит, фарингит; фурункулез, экземы инфицированные, сыпь, угревая сыпь, фолликулит; профилактика послеоперационных инфекций.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность (III триместр), период лактации, детский возраст (до 8 лет), печеночная недостаточность; лейкопения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Режим дозирования. Внутрь, запивая большим количеством жидкости, взрослым — по 0.25 г 4 раза в сутки, при необходимости — 2 г/сут. Детям старше 8 лет — по 25 мг/кг 4 раза в сутки.

Побочные эффекты. Снижение аппетита, рвота, диарея, тошнота, глоссит, эзофагит, гастрит, изъязвление желудка и двенадцатиперстной кишки, дисфагия; фотосенсибилизация, аллергические реакции (макулопапулезная сыпь, гиперемия кожи, ангионевротический отек, анафилактикоидные реакции, лекарственная красная волчанка); гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения, суперинфекция; кандидоз; кишечный дисбактериоз; гиповитаминоз В; повышение активности «печеночных» трансаминаз, гиперкреатининемия, азотемия, гипербилирубинемия.

Взаимодействие. В связи с подавлением кишечной микрофлоры снижает протромбиновый индекс (требует коррекции дозы непрямых антикоагулянтов).

Снижает эффективность бактерицидных антибиотиков, нарушающих синтез клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины). Абсорбцию снижают антациды, содержащие Ca^{2+} , Al^{3+} и/или Mg^{2+} , препараты Fe.

Химотрипсин повышает концентрацию и продолжительность циркуляции.

Особые указания. В связи с возможным развитием фотосенсибилизации необходимо ограничение инсоляции. При длительном использовании необходим периодический контроль за функцией почек, печени, органов кроветворения. Может маскировать проявления сифилиса, в связи с чем, при возможности микст-инфекции, необходимо ежемесячное проведение серологического анализа на протяжении 4 мес. Прием в период развития зубов может стать причиной необратимого изменения их цвета. Для профилактики гиповитаминоза следует назначать витамины группы В и К, пивные дрожжи.

▣ ТЕТРАЦИКЛИН + ТРИАМЦИНОЛОН&

Фарм. группа: антибиотик-тетрациклин + глюкокортикостероид.

Синоним — Польшкортолон ТС.

Формы выпуска. Местно: аэрозоль для местного применения.

Фармакологическое действие. Комплексный препарат для местного применения, содержащий ГКС и антибиотик тетрациклин, оказывает антибактериальное, противовоспалительное и противоаллергическое действие.

Показания. Инфицированные простые и аллергические дерматиты, различные формы бактериально-инфицированной экземы, опрелость, фолликулиты, фурункул, обширные ожоги, лучевой дерматит, трофические язвы голени.

Противопоказания. Гиперчувствительность, грибковые и вирусные инфекции кожи, туберкулез кожи, сифилис (кожные проявления), ветряная оспа, кожные поствакцинальные реакции.

Режим дозирования. Наружно. Распыляют с расстояния 20 см на пораженную поверхность кожи в течение 1-3 мин, 2-4 раза в сутки.

Побочные эффекты. Раздражение, жжение, сухость и шелушение кожи.

При длительном применении и/или нанесении на большие поверхности кожи — системные побочные эффекты, характерные для ГКС.

Особые указания. Необходимо защищать глаза от попадания аэрозоля. Максимальная продолжительность применения — 3-4 нед.

▣ **ТИАМФЕНИКОЛА ГЛИЦИНАТ АЦЕТИЛЦИСТЕИНАТ**

Фарм. группа: антибиотик комбинированный (антибиотик + муколитик).

Синоним — Флуимуцил-антибиотик ИТ.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0.5 г

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав; оказывает антибактериальное и отхаркивающее действие. Тиамфеникол — антибиотик широкого спектра действия (нарушает внутриклеточный синтез белка). Активен в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, нейссерий и некоторых анаэробных бактерий. Ассоциация с N-ацетилцистеином препятствует его разрушению и обеспечивает в очаге воспаления бактерицидную концентрацию. Ацетилцистеин — отхаркивающее средство, действие которого связано со способностью его свободных сульфгидридных групп разрывать внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, что приводит к уменьшению ее вязкости. Увеличивает секрецию менее вязких сиаломуцинов бокаловидными клетками, снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов. Аналогичное действие оказывает на секрет, образующийся при воспалительных заболеваниях носоглотки и уха. Оказывает антиоксидантное действие, обусловленное наличием SH-группы, способной нейтрализовать электрофильные окислительные токсины. Предохраняет альфа₁-антитрипсин (ингибитор эластазы) от инактивирующего воздействия НОС1 — мощного окислителя, вырабатываемого миелопероксидазой активных фагоцитов. Проникая внутрь клетки, ацетилцистеин дезацетилируется, высвобождая L-цистеин — аминокислоту, необходимую для синтеза глутатиона, который является важным антиоксидантным фактором внутриклеточной защиты.

Показания. Бронхит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, абсцесс легких, эмфизема легких, бронхолит, катаральный и гнойный отит, гайморит, фарингит, ларинготрахеит. Послеоперационные респираторные осложнения (профилактика и лечение).

Подготовка к бронхоскопии, бронхографии, аспирационному дренированию.

Для промывания абсцессов, носовых ходов, гайморовых пазух, барабанной перепонки; обработки свищей, операционного поля при операциях на полости носа и соседнем отростке.

Противопоказания. Гиперчувствительность; анемия, лейкопения, тромбоцитопения; печеночная недостаточность, ХПН.

Режим дозирования. В/м, взрослым — по 500 мг 2-3 раза в сутки; детям до 2 лет — по 125 мг 2 раза в сутки; 3-6 лет — по 250 мг 2 раза в сутки; 7-12 лет — по 250 мг 3 раза в сутки. При необходимости, дозы могут быть увеличены в 2 раза. Курс лечения — не более 10 дней.

Для недоношенных и новорожденных детей до 2 нед средняя доза — 25 мг/кг.

У пациентов старше 65 лет используют минимальные эффективные дозы.

Ингаляционно: взрослым — по 250 мг 1-2 раза в сутки; детям — по 125 мг 1-2 раза в сутки.

Эндотрахеально, через бронхоскоп, интубационную трубку, трахеостому — по 1-2 мл раствора (для взрослых растворяют 500 мг сухого вещества, для детей — 250 мг).

Местно: по 1-2 мл раствора (для взрослых растворяют 500 мг сухого вещества, для детей — 250 мг).

При заболеваниях носоглотки и уха закапывать по 2-4 кап в каждый носовой ход или наружный слуховой проход.

Побочные эффекты. Аллергические реакции; ретикулоцитопения, анемия; лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. При приеме в виде аэрозоля — стоматит, ринит, тошнота.

Особые указания. Во время лечения следует контролировать картину периферической крови. При снижении количества лейкоцитов менее 4 тыс./мкл и гранулоцитов более чем на 40 % препарат отменяют. Применение в периоды беременности и лактации возможно только тогда, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода или новорожденного.

☒ **ТИКАРЦИЛЛИН + КЛАВУЛАНОВАЯ КИСЛОТА&**

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический + β-лактамаз ингибитор.

Синоним — Тиментин.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 1.5 г + 100 мг, 3 г + 200 мг.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав.

Тикарциллин — антибактериальное средство из группы пенициллинов широкого спектра действия. Клавулановая кислота — ингибитор β-лактамаз. В связи с ее наличием препарат активен в отношении большинства грамположительных микроорганизмов, продуцирующих и не продуцирующих β-лактамазу: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*; *Staphylococcus saprophyticus*; *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus bovis*; *Streptococcus faecalis*; *Streptococcus pyogenes*; *Streptococcus viridans*; грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих и не продуцирующих β-лактамазу: *Pseudomonas aeruginosa*, других видов *Pseudomonas*, *Escherichia coli*; *Proteus mirabilis*; *Proteus vulgaris*; *Providencia rettgeri*; *Providencia stuartii*; *Morganella morganii*; некоторых видов *Enterobacter*; *Acinetobacter*; *Serratia*; *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella*), *Neisseria gonorrhoeae*; *Neisseria meningitidis*; некоторых штаммов *Salmonella*; *Klebsiella*, включая *Klebsiella pneumoniae*; *Citrobacter spp.*; *Haemophilus influenzae*; анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides spp.*, включая *Bacteroides fragilis*; некоторых видов *Clostridium spp.*, в т. ч. *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sporogenes*; *Eubacter spp.*; *Fusobacterium spp.*; *Peptostreptococcus spp.*

Фармакокинетика. После в/в 30 мин инфузии в дозе 3.1 г C_{\max} тикарциллина — 330 мкг/мл, клавулановой кислоты — 8 мкг/мл. Тикарциллин проникает в желчь, плевральный выпот, следы обнаруживаются в тканях и интерстициальной жидкости. Связь с белками плазмы тикарциллина — 45 %, клавулановой кислоты — 9 %. Средние концентрации тикарциллина и клавулановой кислоты — 324 мкг/мл и 8 мкг/мл, АUC — 485 мкг/мл/ч и 8.2 мкг/мл/ч соответственно. Выведение: 60-70 % тикарциллина и 35-45 % клавулановой кислоты почками в неизменном виде в течение 6 ч. Через 2 ч после в/в введения 3.1 г концентрация тикарциллина в моче — 1.5 мг/мл, клавулановой кислоты — 40 мкг/мл; через 4-6 ч — 190 мкг/мл и 2 мкг/мл соответственно. У детей после введения в дозе 50 мг/кг $T_{1/2}$ тикарциллина — 4.4 ч у новорожденных и 1 ч у остальных детей, $T_{1/2}$ клавулановой кислоты — 1.9 ч и 0.9 ч соответственно.

Показания. Бронхит, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, абдоминальные инфекции, инфекции органов малого таза, кожи и мягких тканей, костей и суставов, сепсис, вызванные чувствительными микроорганизмами. Смешанные инфекции, эмпирическая терапия до идентификации возбудителя.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к β -лактамам антибиотикам), недоношенные дети с нарушением функции почек.

С осторожностью. Тяжелые нарушения функции печени; детский возраст (до 3 мес), беременность, период лактации.

Режим дозирования. В/в, взрослым с массой тела более 60 кг — по 3.1 г 4-6 раз в сутки, с массой тела менее 60 кг — 200-300 мг/кг/сут, разделенной на 4-6 приемов.

При инфекциях органов малого таза средней тяжести — по 200 мг/кг 4 раза в сутки; в тяжелых случаях — по 300 мг/кг 6 раз в сутки.

У больных с нарушениями функции почек первая доза — 3.1 г. Далее режим дозирования устанавливается в зависимости от КК: при КК более 60 мл/мин — по 3.1 г 6 раз в сутки, 30-60 мл/мин — по 2 г 6 раз в сутки; 10-30 мл/мин — по 2 г 3 раза в сутки; при КК менее 10 мл/мин — по 2 г 2 раза в сутки; при КК менее 10 мл/мин и сопутствующем нарушении функции печени — по 2 г 1 раз в сутки. Больным, находящимся на гемодиализе — по 2 г 2 раза в сутки, с добавлением 3.1 г после каждой процедуры гемодиализа. Больным на перитонеальном гемодиализе, — по 3.1 г 2 раза в сутки. Курс лечения — 10-14 дней; в тяжелых случаях его можно увеличить. Терапию прекращают через 2 дня после исчезновения симптомов заболевания.

Детям старше 3 мес с массой тела менее 60 кг разовая доза — 50 мг/кг. При инфекциях легкой и средней тяжести — 200 мг/сут, разделенной на 4 приема, при тяжелом течении инфекций — 300 мг/кг/сут, разделенной на 6 приемов. Для детей с массой тела более 60 кг — 3.1 г каждые 6 ч, при тяжелом течении инфекций — 3.1 г каждые 4 ч.

Для приготовления раствора: для в/в струйного введения во флакон (3.1 г) добавляют 13 мл стерильной воды для инъекций или 0.9 % раствор NaCl, энергично встряхивают до полного растворения; для в/в капельного введения к предварительно растворенному препарату добавляют 5 % раствор декстрозы или 0.9 % раствор NaCl для получения раствора с концентрацией от 10 до 100 мг/мл. Цвет готового раствора варьирует от бледно- до темно-желтого в зависимости от концентрации, срока и температуры хранения.

Побочные эффекты. Головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, судороги, нарушения вкусовых ощущений и обоняния, тошнота, рвота, диарея, метеоризм, боль в животе; повышение актив-

ности «печеночных» трансаминаз, гепатит, холестатическая желтуха, редко — псевдомембранозный энтероколит; гипернатриемия, гипокалиемия, гиперкреатининемия и повышение концентрации мочевой кислоты в крови, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, эозинофилия, анемия, увеличение протромбинового времени и времени кровотечения, артралгия, миалгия, кожная сыпь, зуд, крапивница, анафилактические реакции, боль, жжение, припухлость и уплотнение в месте введения, тромбоз, флебит, озноб, лихорадка.

Передозировка. Симптомы: повышение нервно-мышечной возбудимости, судороги.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия, гемодиализ.

Взаимодействие. ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение тикарциллина и повышают его концентрацию в крови.

Синергизм действия с гентамицином, тобрамицином или амикацином в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Фармацевтически несовместим с растворами других ЛС, уменьшает активность раствора аминогликозида при смешивании.

Особые указания. Длительное лечение может вести к усилению роста резистентных микроорганизмов.

Может наблюдаться ложноположительная реакция на белок в моче и ложноположительная реакция Кумбса.

▣ ТИНИДАЗОЛ

Фарм. группа: противомикробное и противопротозойное средство.

Синонимы: Веро-Тинидазол; Тиниба; Тинидазол; Тинидазол-Акри; Фазижин.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки покрытые оболочкой 0.5 г, 300 мг.

Химическое название. 1-[2-(Этилсульфонил)этил] -2-метил-5-нитро-1Н-имидазол.

Фармакологическое действие. Противопротозойное и противомикробное средство; активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа*; возбудителей анаэробных инфекций (*Bacteroides spp.*, в т. ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Clostridium spp.*, *Eubacter spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*). Являясь высоколипофильным препаратом, проникает внутрь трихомонад и анаэробных микроорганизмов, где восстанавливается нитроредуктазой, угнетает синтез и повреждает структуру ДНК.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая, биодоступность — около 100 %. Связь с белками плазмы — 12 %. C_{\max} после приема внутрь 2 г — 40–51 мкг/мл, через 24 ч — 11–19 мкг/мл, через 72 ч — 1 мкг/мл; TC_{\max} — 2 ч. Объем распределения — 50 л. Проникает через ГЭБ, плаценту. Выделяется с грудным молоком в течение 72 ч после приема.

Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных гидроксильированных производных, которые подавляют рост анаэробных микроорганизмов и могут усиливать действие тинидазола. $T_{1/2}$ — 12–14 ч. Выводится с желчью — 50 %, почками — 25 % в неизмененном виде и 12 % в виде метаболитов. Подвергается обратному всасыванию в почечных канальцах.

Показания. Трихомониаз, лямблиоз, амебиаз (в т. ч. печеночная форма и амебная дизентерия); острый язвенный гингивит, неспецифический вагинит, кожный лейшманиоз;

инфекции различной локализации, вызванные анаэробными бактериями: перитонит, абсцесс, эндометрит, пиосальпинкс; сепсис, раневые инфекции (в т. ч. профилактика послеоперационных анаэробных инфекций), инфекции кожи и мягких тканей, пневмония, эмпиема, абсцесс легких;

смешанные аэробно-анаэробные инфекции (в комбинации с антибиотиками);

эрадикация *Helicobacter pylori* (в комбинации с препаратами Vi и антибиотиками).

Противопоказания. Гиперчувствительность, органические заболевания ЦНС, угнетение костномозгового кроветворения, беременность (I триместр), период лактации, детский возраст (до 12 лет).

Режим дозирования. Внутрь, во время или сразу после еды.

При лямблиозе взрослым назначают по 2 г однократно; детям — 50-75 мг/кг массы тела (не более 2 г). При неэффективности (присутствие лямблий в содержимом двенадцатиперстной кишки или в фекалиях через 7-10 дней после окончания терапии), лечение повторяют в той же дозе. Рекомендуется лечение одновременно всех членов семьи.

При урогенитальном трихомониазе взрослым назначают 2 г однократно. Альтернативный режим дозирования: 150 мг 3 раза в день в течение 5 дней или по 150 мг 2 раза в день в течение 7 дней. При лечении вагинального трихомониаза рекомендуется дополнительное местное лечение.

Детям — 50-75 мг/кг массы тела; при необходимости возможно повторное назначение в той же дозе.

Амебиаз кишечника: взрослые — 2 г/сут в 1 прием в течение 2-3 дней или по 600 мг 2 раза в день в течение 5 дней. При неэффективности 5-дневного курса лечение может быть продолжено до 10 дней. Дети — 50-60 мг/кг 1 раз в день, в течение 3 дней.

Амебиаз печени: взрослые — 1.5-2 г/сут в 1 прием в течение 3 дней; при необходимости лечение продолжают теми же дозами до 5-6 дней. Альтернативный вариант: 600 мг 2 раза в день в течение 5-10 дней. Детям — по 50-60 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Острый язвенный гингивит — 2 г однократно.

При неспецифическом вагините — 2 г однократно или по 2 г последовательно в течение 2 дней.

При анаэробных инфекциях (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium spp.*) курс лечения — 5-6 дней; в первый день лечения — 2 г/сут, затем по 1 г 1 раз в день или по 0.5 г 2 раза в день.

Для профилактики послеоперационных анаэробных инфекций назначают 2 г за 12 ч до операции.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, сухость слизистой оболочки полости рта, «металлический» привкус во рту, тошнота, рвота, диарея.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, нарушения координации движений (в т. ч. локомоторная атаксия), дизартрия, периферическая невропатия, редко — судороги, слабость.

Аллергические реакции: крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, ангионевротический отек.

Прочие: транзиторная лейкопения.

Передозировка. Лечение: симптоматическое. Специфического антитода нет. Выводится при диализе.

Взаимодействие. Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов (для уменьшения риска развития кровотечений дозу уменьшают на 50 %) и действие этанола (дисульфирамоподобные реакции).

Совместим с сульфаниламидами и антибиотиками (аминогликозиды, эритромицин, рифампицин, цефалоспорины).

Не рекомендуется назначать с этионамидом.

Фенобарбитал ускоряет метаболизм.

Особые указания. При лечении генитального трихомониаза следует проводить одновременное лечение половых партнеров.

В процессе лечения следует воздерживаться от употребления этанола (возможность развития дисульфирамоподобных реакций).

Вызывает темное окрашивание мочи.

При назначении более 6 дней необходим контроль картины периферической крови.

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Безопасность и эффективность применения для лечения и профилактики анаэробных инфекций у детей младше 12 лет не установлены.

▣ ТИОАЦЕТАЗОН

Фарм. группа: противотуберкулезное средство.

Синоним — Тиоацетазон.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 10, 25, 50 мг.

Химическое название. N-[4[[Аминотиоксометил) гидразоно] метил] фенил] ацетамид.

Фармакологическое действие. Противотуберкулезный препарат. Действует бактериостатически за счет образования комплексных солей с Cu^{2+} , активен в отношении микобактерий туберкулеза и возбудителя лепры. В малых дозах усиливает фагоцитоз. Возможна перекрестная устойчивость с этионамидом и протионамидом.

Фармакокинетика. Хорошо всасывается из ЖКТ. Примерно $\frac{1}{3}$ выводится с мочой в неизменном виде; остальная часть метаболизируется. $T_{1/2}$ — 13 ч.

Показания. Туберкулез слизистых и серозных оболочек; лимфаденит, скрофулодерма; специфические свищи; лепра.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная недостаточность; почечная недостаточность; угнетение костномозгового кроветворения.

Режим дозирования. Внутрь, после еды, запивая водой, по 0.05 г 2-3 раза в день. Суточная доза для взрослых — 0.1-0.15 г, для больных старше 60 лет, с массой тела менее 50 кг — по 0.1 г/сут.

Детям — по 0.5-1 мг/кг/сут, максимальная доза — 50 мг/сут. При лечении туберкулезных эмвием применяют 1 % стерильную взвесь (в масле, глицероле, 0.9 % растворе NaCl).

Побочные эффекты. Головная боль, тошнота, дерматит, снижение аппетита; альбуминурия, цилиндрурия; лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, анемия; нарушение функции печени, гепатит; почечная недостаточность; аллергические реакции.

Взаимодействие. Изониазид, фтивазид, ПАСК, стрептомицин и другие противотуберкулезные ЛС повышают терапевтический эффект, уменьшают возможность появления резистентных форм микобактерий туберкулеза. При лечении лепры не комбинируют с диафе-

нилсульфоном. Отмечается «перекрестная» устойчивость с этионамидом.

▣ ТОБРАМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синоним — Тобрекс.

Формы выпуска. *Местно:* капли глазные 0.3 %, мазь глазная 0.3 %.

Химическое название. О-3-Аамино-3-дезоксид-альфа-D-глюкопиранозил-(1-6)-О-[2,6-диамино-2,3,6-тридезоксид-альфа-D-рибогексопиранозил-(1-4)]-2-дезоксид-D-стрептамин (в виде сульфата).

Фармакологическое действие. Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Действует бактериостатически (блокирует 30S субъединицу рибосом и нарушает синтез белка).

Высокоактивен в отношении коагулазоотрицательных, коагулазоположительных стафилококков и пенициллиноустойчивых штаммов (в т. ч. *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*), некоторых видов стрептококков (в т. ч. β-гемолитических штаммов из группы А, некоторых негемолитических штаммов, *Streptococcus pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa*, индолположительных и индолотрицательных видов *Proteus* (в т. ч. *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*, *Enterobacter aerogenes*, *Moraxella lacunata*, *Morganella morganii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria spp.* (в т. ч. *Neisseria gonorrhoeae*). Некоторые гентамицинустойчивые штаммы сохраняют высокую чувствительность к тобрамицину.

Неэффективен в отношении большинства штаммов стрептококков группы D.

Фармакокинетика. Абсорбция при инстилляции в глаз — незначительная.

Показания. Инфекции глаза и его придатков: блефарит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, блефароконъюнктивит, кератит, эндофтальмит, дакриоцистит, мейболит (ячмень). Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений в офтальмологии.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Местно. Капли: по 1 кап каждые 4 ч; при острых инфекциях можно повторять закапывание через каждые 30 мин или 1 ч.

Глазная мазь: полоску длиной 1.25 см закладывают за веко 2-3 раза в сутки; при тяжелом течении инфекций — каждые 3-4 ч до получения эффекта, затем дозу уменьшают до полного прекращения применения.

В ночное время в дополнение к глазным каплям можно применять глазную мазь для обеспечения более длительного контакта с препаратом.

Побочные эффекты. В 15 % случаев: жжение, парестезии, зуд конъюнктивы.

В 1-5 %: гиперемия слизистой оболочки глаза, ощущение инородного тела в глазу, слезотечение.

Менее 1 %: блефарит, кератит, отек век, боль в глазу, хемоз, отложение кристаллов, изъязвление роговицы.

Нечеткость зрения (при использовании глазной мази).

Обоим указания. Следует избегать длительного применения, из-за опасности развития суперинфекции.

ТОВАМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синонимы: Бруламицин; Небцин; Тобрамицин.

Формы выпуска. Парентерально: порошок для приготовления раствора для инъекций 80 мг, раствор для инъекций 40, 80 мг.

Химическое название. О-3-Амино-3-дезоксид-альфа-D-глюкопиранозил-(1-6)-О-[2,6-диамино-2,3,6-тридезоксид-альфа-D-рибо-гексопиранозил-(1-4)]-2-дезоксид-D-стрептамин (в виде сульфата).

Фармакологическое действие. Антибиотик широкого спектра действия из группы аминогликозидов. Действует бактериостатически (блокирует 30S субединицу рибосом и нарушает синтез белка).

Высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.), а также некоторых грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus* spp. (в т. ч. устойчивых к пенициллинам, цефалоспорином), некоторых штаммов *Streptococcus* spp.

Аминогликозиды в сочетании с пенициллинами или некоторыми цефалоспоридами эффективны для лечения инфекций, вызываемых *Pseudomonas aeruginosa* или *Enterococcus faecalis*.

Фармакокинетика. Быстро всасывается после в/м введения. C_{max} после введения в дозе 1 мг/кг — 4 мкг/мл, терапевтическая концентрация сохраняется на протяжении 8 ч. Практически не всасывается из ЖКТ и не связывается с белками (0-10 %). Хорошо распределяется в органах и тканях организма. Распределяется во внеклеточной жидкости (включая сыворотку крови), жидкости абсцессов, плевральном выпоте, в асцитической, перикардиальной, синовиальной, лимфатической и перитонеальной жидкостях, моче. Высокие концентрации создаются в почках, печени, легких; низкие — в костной и жировой ткани. Не проникает через неповрежденный ГЭБ. Проникает через плаценту и в грудное молоко. Объем распределения у взрослых — 0.26 л/кг, у детей — 0.2-0.4 л/кг, у новорожденных в возрасте менее 1 нед и массой тела менее 1500 г — до 0.68 л/кг, в возрасте менее 1 нед и массой тела более 1500 г — до 0.58 л/кг, у больных муковисцидозом — 0.3-0.39 л/кг.

Не метаболизируется. Выводится почками (93 % за 24 ч) преимущественно в неизменном виде. $T_{1/2}$ при нормальной функции почек — 2-4 ч; у новорожденных — 5-8 ч, у детей более старшего возраста — 2.5-4 ч. Конечный $T_{1/2}$ — более 100 ч (высвобождение из внутриклеточных депо). У больных с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ варьирует в зависимости от степени недостаточности — до 100 ч, у больных с муковисцидозом — 1-2 ч, у больных с ожогами и гипертермией может быть короче по сравнению со средними показателями вследствие повышенного клиренса. При гемодиализе удаляется 25-70 % введенной дозы.

Показания. Инфекционные заболевания, вызванные чувствительной микрофлорой: инфекции желчевыводящих путей, костей и суставов (в т. ч. остеомиелит), ЦНС (в т. ч. менингит), брюшной полости (в т. ч. перитонит), органов дыхания (в т. ч. пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легких), кожи и мягких тканей (в т. ч. инфицированные ожоги), мочевыводящих путей (в т. ч. пиелонефрит, пиелит, цистит), сепсис, послеоперационные инфекции.

Противопоказания. Гиперчувствительность, неврит слухового нерва, тяжелая ХПН, беременность.

С осторожностью. Почечная недостаточность, ботулизм, миастения, паркинсонизм, дегидратация, пожилой возраст, период лактации.

Режим дозирования. В/м, в/в капельно.

В/м — содержимое флакона растворяют в 3-5 мл 0.5 % раствора прокаина или воды для инъекций.

В/в капельно — разводят в 100-200 мл 0.9 % раствора NaCl или 5 % раствора декстрозы, вводят в течение 20-60 мин.

Разовая доза для взрослых и детей старше 1 года — 1 мг/кг, суточная — 3 мг/кг, максимальная суточная доза — 5 мг/кг.

Суточная доза для новорожденных 2-4 мг/кг, максимальная суточная доза — 5 мг/кг. Детям старше 2 мес — 6-7.5 мг/кг/сут.

Суточная доза для новорожденных распределяется на 2 введения, для остальных детей и взрослых — на 3-4 введения. Продолжительность лечения — 5-10 дней, при необходимости — 3-6 нед.

При ХПН и у больных в пожилом возрасте следует уменьшить дозу и увеличить интервалы между введениями. Расчет дозы производится следующим образом: интервал между введениями в часах равен концентрации креатинина в сыворотке крови, умноженному на 8; дозы остаются такими же, как при нормальной функции почек; первоначальная разовая доза препарата аналогична дозе, вводимой больным с нормальной функцией почек, и составляет 1 мг/кг.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени (повышение активности «печеночных» трансаминаз, ЛДГ, гипербилирубинемия).

Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз.

Со стороны нервной системы: головная боль, нейротоксическое действие (подергивание мышц, парестезии, эпилептические припадки); редко — нервно-мышечная блокада (затруднение дыхания, сонливость, слабость).

Со стороны органов чувств: ототоксичность (частичная или полная двусторонняя глухота, звон, гул или ощущение «заложенности» в ушах), вестибулярные и лабиринтные нарушения (дискоординация, головокружение, тошнота, рвота, неустойчивость).

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксичность (олигурия, цилиндрурия, протеинурия, повышение концентрации креатинина и азота мочевины, значительное увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, полиурия, жажда, снижение аппетита, тошнота, рвота).

Аллергические реакции: кожный зуд, гиперемия кожи, сыпь, лихорадка, ангионевротический отек, эозинофилия.

Лабораторные показатели: гипокальциемия, гипонатриемия, гипомagneмия.

Препаратозировка. Симптомы: токсические реакции (потеря слуха, атаксия, головокружение, расстройства мочеиспускания, жажда, снижение аппетита, тошнота, рвота, звон или ощущение закладывания в ушах, нефронекроз — повышение концентрации мочевины, гиперкреатининемия, протеинурия, олигурия), паралич дыхательной мускулатуры.

Лечение: больным с нормальной функцией почек проводят инфузию жидкости и форсированный диурез; больным с нарушениями функции почек — гемодиализ или перитонеальный диализ. При нервно-мышечной блокаде — антихолинэстеразные ЛС, соли Ca²⁺;

при остановке дыхания — ИВЛ, другая симптоматическая и поддерживающая терапия.

Взаимодействие. Усиливает действие недеполяризующих миорелаксантов.

Снижает эффект антимиастенических ЛС.

Аминогликозиды, цефалоспорины, ванкомицин, полимиксин, диуретики увеличивают риск ото- и нефротоксичности.

β -лактамы антибиотики ослабляют эффект.

В/в введение индометацина снижает почечный клиренс тобрамицина, повышая концентрацию в крови и увеличивая $T_{1/2}$ (может потребоваться коррекция режима дозирования).

Метоксифлуран увеличивает риск развития побочных эффектов.

ЛС для ингаляционной общей анестезии (галогенсодержащие углеводороды), наркотические анальгетики, переливание больших количеств крови с цитратными консервантами в качестве антикоагулянтов, ЛС, блокирующие нервно-мышечную передачу, усиливают нервно-мышечную блокаду.

Особые указания. В период лечения необходимо контролировать функцию почек, печени, вестибулярного аппарата и слуха (не реже 1 раза в неделю), мониторировать концентрацию тобрамицина в сыворотке крови, которая не должна превышать 8 мкг/мл.

При неудовлетворительных аудиометрических тестах дозу препарата снижают или прекращают лечение.

Риск ото- и нефротоксичности значительно повышается при длительно сохраняющихся концентрациях в плазме свыше 12 мкг/мл.

Вероятность развития нефротоксичности выше у больных с нарушением функции почек, а также при назначении высоких доз или в течение длительного времени (у этой категории больных может потребоваться ежедневный контроль функции почек).

Аминогликозиды проникают в грудное молоко в небольших количествах (поскольку они плохо всасываются из ЖКТ, связанных с ними осложнений у грудных детей зарегистрировано не было).

В процессе терапии может наблюдаться развитие суперинфекции.

При отсутствии положительной клинической динамики следует помнить о возможности развития резистентных микроорганизмов. В подобных случаях необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии.

При увеличении объема распределения препарата (ожоги, перитонит, забрюшинная инфекция) для достижения эффективной концентрации дозу следует повысить, а при критических состояниях и у молодых пациентов с высокими МОК и скоростью клубочковой фильтрации — увеличить скорость введения.

☒ ТОЛЦИКЛАТ

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Толмицен.

Формы выпуска. Наружно: крем для наружного применения 1 %.

Химическое название. О-(1,2,3,4-Тетрагидро-1,4-метаннафтален-6-илметил-(3-метилфенил) карбамотиоат.

Фармакологическое действие. Противогрибковый препарат для местного применения, активен в отношении возбудителей трихофитии, микроспории, эпидермофитии: *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum audouini*, *Mi-*

crosporium canis, Microsporium gypseum, Epidermophyton floccosum, Aspergillus niger, Malassezia furfur.

Фармакокинетика. Плохо всасывается с поверхности кожи и не оказывает при местном применении резорбтивного действия.

Показания. Дерматофитии стоп, гладкой кожи, включая складки; отрубевидный лишай.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст.

Режим дозирования. Наружно, по 2-3 аппликации крема в день на пораженную поверхность, слегка втирая. Лечение продолжают в течение нескольких недель после исчезновения симптомов заболевания.

Побочные эффекты. Местные аллергические реакции: зуд, гиперемия, жжение, дисгидроз, кожная сыпь; обострение симптомов основного заболевания.

☞ УНДЕЦИЛЕНОВАЯ КИСЛОТА + УНДЕЦИЛЕНАТ МЕДИ&

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Ундецин.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения.

Фармакологическое действие. Противогрибковое комбинированное средство. Ундециленовая кислота оказывает вяжущее, подсушивающее и противогрибковое действие. Пара-хлорфениловый эфир глицерина обладает фунгицидными свойствами.

Показания. Грибковые заболевания кожи.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Втирают в пораженные участки 2 раза в день. Курс лечения — 15-20 дней.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Особые указания. Во время лечения мазью и после его окончания рекомендуется припудривать пораженные места.

☞ УНДЕЦИЛЕНОВАЯ КИСЛОТА + УНДЕЦИЛЕНАТ ЦИНКА&

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Микосептин.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения.

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство; снижает барьерные функции клеточной стенки грибка. Проявляет активность в отношении дерматофитов (*Trichophyton, Epidermophyton, Microsporium*).

Показания. Дерматомикоз (в т. ч. эпидермофития, трихофития).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Наружно, наносят на пораженный участок 2 раза в сутки, после исчезновения симптомов заболевания — 1 раз в сутки через день; для профилактики — 2 раза в неделю.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Особые указания. В случае прерывания курса лечения возможно развитие рецидивов.

☞ УНДЕЦИЛЕНОВАЯ КИСЛОТА + УНДЕЦИЛЕНАТ ЦИНКА + САЛИЦИЛАНИЛИД&

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Цинкундан.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения.

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство. Комбинированный препарат. Ундециленовая кислота оказывает вяжущее, подсушивающее действие; обладает фунгистатическим и фунгицидным эффектами. Фунгицидными и фунгистатическими свойствами обладает также салициламид.

Показания. Грибковые заболевания кожи.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Наружно. Втирают в пораженные участки 2 раза в день. Курс лечения — 15-20 дней.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

Особые указания. Во время лечения мазью и после его окончания рекомендуется припудривать пораженные места.

☞ Уробесал

Фарм. группа: противомикробное средство.

Состав: фенилсалицилат 250 мг, гексаметилентетрамин 250 мг, белладонны экстракт 15 мг.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат; оказывает антисептическое и спазмолитическое действие.

Показания. Колит, энтероколит, цистит, пиелит, пиелонефрит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, закрытоугольная глаукома, гипертрофия предстательной железы.

Режим дозирования. Внутрь, по 1 таблетке 3-4 раза в день.

Побочные эффекты. Аллергические реакции. Повышение внутриглазного давления.

☞ Феназид

Фарм. группа: противотуберкулезное средство.

Состав: изоникотиноилгидразин железа сульфат дигидрат 0.25 г.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 250 мг.

Химическое название. (Изоникотиноилгидрозино-О, N) железа (II) сульфат дигидрат.

Фармакологическое действие. Противотуберкулезное средство. Активен в отношении микобактерий туберкулеза. В основе фармакологического действия феназида лежит модификация молекулы изониазида путем комплексобразования с Fe^{2+} . Это обеспечивает большую безопасность химиотерапии туберкулеза, поскольку блокированный Fe^{2+} хелатный узел молекулы ГИНК теряет способность к взаимодействию с активными центрами металлосодержащих ферментов, а включение первичной аминогруппы гидразина в хелатный цикл комплекса препятствует взаимодействию с N-ацетилтрансферазой. В связи с этим при применении феназида не требуется коррекции разовых и курсовых доз препарата в зависимости от скорости его ацетилирования. Кроме того, снижается устойчивость микобактерий туберкулеза к феназиду.

Показания. Туберкулез легких и других органов, в т. ч. в случаях, когда заболевание вызвано полирезистентными штаммами микобактерий и при непереносимости других противотуберкулезных ЛС.

Противопоказания. Гиперчувствительность, легочно-сердечная недостаточность, артериальная гипертензия; ИБС, атеросклероз; нарушения функции печени и/или почек; эпилепсия, склонность к эпилептическим припадкам.

Режим дозирования. Внутрь, по 0.25 г. При отсутствии побочных реакций препарат принимают в дозе 0.25 г, однократно, утром, через 30-40 мин после еды. Общая продолжительность лечения — от 6 до 8 мес и более.

Побочные эффекты. При длительном применении и в дозах, превышающих рекомендованные, — головная боль, тошнота.

☒ ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛЛИН

Фарм. группа: антибиотик-пенициллин.

Синонимы: Оспен; Оспен 750; Оспен-750; Феноксиметилпенициллин; Феноксиметилпенициллин бензатин Ватхэм.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 400 тыс. МЕ/5 мл, 400 тыс. ЕД/5 мл, драже 100 тыс. ЕД, капли для приема внутрь 150 тыс. МЕ/мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 0.6, 1.2 г, 300 мг, сироп 400, 750 тыс. МЕ/5 мл, таблетки 100, 250 мг, таблетки покрытые оболочкой 1, 1.5 млн МЕ, 500 тыс. МЕ.

Химическое название. [2S-(2альфа, 5альфа, 6бета)] -3,3-Диметил-7-оксо-6[(феноксиацетил)амино] -4-тиа-1-азабицикло[3,2,0]гептан-2-карбоновая кислота.

Фармакологическое действие. Антибактериальное средство из группы пенициллинов, действует бактерицидно, подавляет синтез клеточной стенки. Активен в отношении грамположительных (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательных кокков (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*), *Treponema spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Corynebacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*.

Не действует на штаммы *Staphylococcus spp.*, продуцирующие пенициллиназу, *Mycobacterium tuberculosis*, большинство грамотрицательных бактерий, вирусы, *Rickettsia spp.*, *Entamoeba histolytica*.

Кислотоустойчив; разрушается под действием пенициллиназы.

Фармакокинетика. Устойчив в кислой среде. Абсорбция в тонком кишечнике — 30-60 %, связь с белками плазмы — 60-80 %, длительно циркулирует в крови, медленно проникает в ткани. Высокие концентрации определяются в почках, меньшие — в печени, стенке тонкой кишки, коже. Терапевтические концентрации в крови после приема внутрь достигаются через 30 мин и сохраняются 3-6 ч.

Метаболизируется в печени (30-35 %). $T_{1/2}$ — 30-45 мин и удлиняется у новорожденных, пожилых пациентов, при почечной недостаточности. Выводится почками в неизменном виде (25 %) и в виде метаболитов (35 %), около 30 % — с каловыми массами.

Показания. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония), ЛОР-органов (тонзиллит, ларингит, средний отит, синусит), полости рта (бактериальный стоматит, пародонтит, актиномикоз), кожи и мягких тканей (абсцесс, флегмона, рожа, контактный импетиго, мигрирующие эритематозные высыпания, фурункулез, эризипелоид); гонорея, сифилис, столбняк, сибирская язва, ботулизм, скарлатина, лептоспироз, дифтерия, воспаление лимфатических узлов (лимфаденит); профилактика бактериальных инфекций после хирургических операций у ослабленных больных, рецидивов ревматизма, ревматоидного артрита, бактериального эндокардита, гломерулонефрита, малой хореи.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим β -лактамам антибиотикам — пенициллинам, цефалоспорином, карбапе-

немам), афтозный стоматит и фарингит, тяжелое течение инфекций, заболевания ЖКТ, сопровождающиеся рвотой и диареей.

Режим дозирования. Внутрь, за 0.5-1 ч до еды, запивая обильным количеством жидкости. Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 0.5-1 г (в 1 мг — 1610 ЕД) 3-4 раза в день. При тяжелой ХПН интервал между приемами увеличивают до 12 ч. Курс лечения — 5-7 дней; инфекции, вызванные бета-гемолитическим стрептококком — не менее 7-10 дней и в течение 3 дней после нормализации температуры тела.

Детям до 1 года — в суточной дозе 20 мг/кг; 1-6 лет — 15-30 мг/кг, 6-12 лет — 10-20 мг/кг; суточную дозу делят на 4-6 приемов. Детям младше 3 лет предпочтительно назначение в виде раствора или суспензии.

Для профилактики ревматических атак или малой хорей — 500 мг 2 раза в сутки.

Для профилактики послеоперационных осложнений взрослым и детям с массой тела более 30 кг за 0.5-1 ч до операции назначают 2 г, затем по 0.5 г каждые 6 ч в течение 2 дней.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, гиперемия кожи, ангионевротический отек, ринит, конъюнктивит, редко — лихорадка, сывороточная болезнь, артралгия, эозинофилия, крайне редко — анафилактический шок.

Со стороны органов кроветворения: гемолитическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: диспептические нарушения (тошнота, рвота, диарея), глоссит, стоматит, везикулезный хейлит (связанные с раздражающим действием препарата на слизистые оболочки), снижение аппетита, сухость во рту, нарушение вкуса, редко — псевдомембранозный энтероколит.

Прочее: интерстициальный нефрит, фарингит, васкулит.

Взаимодействие. Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, уменьшает образование витамина К); снижает эффективность пероральных контрацептивов и ЛС, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК.

Повышает риск развития кровотечений «прорыва» на фоне приема этинилэстрадиола.

Антациды, глюкозамин, слабительные ЛС, аминокгликозиды и пища замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота — повышает.

Бактерицидные антибиотики (в т. ч. цефалоспорины, циклосерин, ванкомицин, рифампицин), аминокгликозиды — синергизм действия; бактериостатические антибиотики (в т. ч. макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины) — антагонизм.

Диуретики, аллопуринол, фенилбутазон, НПВП и другие ЛС, снижающие канальцевую секрецию, повышают концентрацию феноксиметилпенициллина.

Аллопуринол повышает риск развития аллергических реакций (кожной сыпи).

Особые указания. Длительное или повторное назначение может вызывать развитие суперинфекций, возбудителями которых являются устойчивые бактерии или грибы.

Если во время лечения или в первые недели после его прекращения наблюдается тяжелая стойкая диарея, необходимо исключить псевдомембранозный колит.

▣ ФЛУКОНАЗОЛ

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Веро-Флуконазол; Дифлазон; Дифлузол; Дифлюкан; Медофлюкон; Микомакс; Микосист; Микофлюкан; Флузол; Флукозан; Флукомицид Седико; Флуконазол; Флукорал; Флукорик; Флусенил; Флюкостат; Флюмикон; Форкан; Фунгolon; Цискан.

Формы выпуска. Внутрь: капсулы 50, 100, 150, 200 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 50, 200 мг/5 мл, сироп 5 мг/мл, таблетки 50, 150, 200 мг;

Парентерально: раствор для внутривенного введения 2 мг/мл, раствор для инфузий 0.2 %, 2 мг/мл, 200 мг.

Химическое название. альфа-(2,4-Дифторфенил)-альфа-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1Н-1,2,4-триазол-1-этанол.

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство, обладает высокоспецифичным действием, ингибируя активность ферментов грибов, зависимых от цитохрома Р-450. Блокирует превращение ланостерола клеток грибов в мембранный липид — эргостерол; увеличивает проницаемость клеточной мембраны, нарушает ее рост и репликацию.

Флуконазол, являясь высокоизбирательным для цитохрома Р-450 грибов, практически не угнетает эти ферменты в организме человека (в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома Р-450 окислительные процессы в микросомах печени человека). Не обладает антиадрогенной активностью.

Активен при оппортунистических микозах, в т. ч. вызванных *Candida spp.* (включая генерализованные формы кандидоза на фоне иммунодепрессии), *Cryptococcus neoformans* и *Coccidioides immitis* (включая внутричерепные инфекции), *Microsporium spp.* и *Trichophyton spp.*; при эндемических микозах, вызванных *Blastomyces dermatidis*, *Histoplasma capsulatum* (в т. ч. при иммунодепрессии).

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая (пища не влияет на скорость всасывания), биодоступность — 90 %. $T_{C_{max}}$ после приема внутрь натощак 150 мг — 0.5-1.5 ч и составляет 90 % от концентрации в плазме при в/в введении в дозе 2.5-3.5 мг/л. Связь с белками плазмы — 11-12 %. Концентрация в плазме находится в прямой зависимости от дозы. C_{ss} достигается к 4-5-му дню приема (при приеме 1 раз в сутки). Введение «ударной» дозы (в первый день), в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь концентрацию, соответствующую 90 % C_{ss} , ко 2-му дню. Хорошо проникает во все жидкотканые организма. Концентрация активного вещества в грудном молоке, суставной жидкости, слюне, мокроте и перитонеальной жидкости аналогичны таковым в плазме. Постоянные значения в вагинальном секрете достигаются через 8 ч после приема внутрь и удерживаются на этом уровне не менее 24 ч. Хорошо проникает в СМЖ, при грибковом менингите концентрация в СМЖ составляет около 85 % от таковой в плазме. В потовой жидкости, эпидермисе и роговом слое (селективное накопление) достигаются концентрации, превышающие сывороточные. После приема внутрь 150 мг на 7-й день концентрация в роговом слое кожи — 23.4 мкг/г, а через 1 нед после приема второй дозы — 7.1 мкг/г; концентрация в ногтях после 4 мес применения в дозе 150 мг 1 раз в неделю — 4.05 мкг/г в здоровых и 1.8 мкг/г в пораженных ногтях. Объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме.

$T_{1/2}$ — 30 ч. Является ингибитором ферментной системы CYP_{2C9} в печени. Выводится преимущественно почками (80 % — в неизмененном виде, 11 % — в виде метаболитов). Клиренс флуконазола пропорционален КК.

Фармакокинетика флуконазола существенно зависит от функционального состояния почек, при этом существует обратная зависимость между $T_{1/2}$ и КК. После гемодиализа в течение 3 ч концентрация флуконазола в плазме снижается на 50 %.

Показания. Системные поражения, вызванные грибами *Cryptococcus*, включая менингит, сепсис, инфекции легких и кожи, как у больных с нормальным иммунным ответом, так и у больных с различными формами иммунодепрессии (в т. ч. у больных СПИДом, при трансплантации органов); профилактика криптококковой инфекции у больных СПИДом.

Генерализованный кандидоз: кандидемия, диссеминированный кандидоз (с поражением эндокарда, органов брюшной полости, органов дыхания, глаз и мочеполовых органов), в т. ч. у больных, получающих курс цитостатической или иммунодепрессивной терапии, а также при наличии других факторов, предрасполагающих к их развитию, — лечение и профилактика.

Кандидоз слизистых оболочек: полости рта, глотки, пищевода, неинвазивные бронхолегочные кандидозы, кандидурия, кожно-слизистый и хронический пероральный атрофический кандидоз (связанный с ношением зубных протезов).

Генитальный кандидоз: вагинальный (острый и рецидивирующий), баланит.

Профилактика грибковых инфекций у больных злокачественными опухолями на фоне химио- или лучевой терапии; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИДом.

Микозы кожи: стоп, тела, паховой области, онихомикоз, отрубевидный лишай, кожные кандидозные инфекции.

Глубокие эндемические микозы (кокцидиоидоз, споротрихоз и гистоплазмоз) у больных с нормальным иммунитетом.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим азольным противогрибковым ЛС в анамнезе).

С осторожностью. Печеночная и/или почечная недостаточность, одновременный прием потенциально гепатотоксичных ЛС, алкоголизм, беременность, период лактации, детский возраст (до 6 мес — безопасность и эффективность применения не установлены).

Режим дозирования. Внутрь, в/в капельно (со скоростью не более 20 мг/мин).

Взрослым, при криптококковых инфекциях, кандидемии, диссеминированном кандидозе, других инвазивных кандидозных инфекциях в 1-й день назначают 400 мг, затем — по 200-400 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения зависит от клинической и микологической реакции (при криптококковых менингитах составляет минимум 6-8 нед).

Для профилактики криптококкового менингита у больных СПИДом терапию в дозе 200 мг/сут можно продолжать длительное время.

При орофарингеальном кандидозе — 50-100 мг 1 раз в сутки в течение 7-10 дней, у больных с иммунодепрессией — 14 дней и более.

Для профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИДом после завершения полного курса первичной терапии — по 150 мг 1 раз в неделю.

При атрофическом пероральном кандидозе, связанном с ношением зубных протезов, — 50 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими ЛС для обработки протеза.

При других кандидозах слизистых оболочек (за исключением генитального кандидоза) — 50-100 мг/сут, длительность лечения — 14-30 дней.

При вагинальном кандидозе — 150 мг однократно, внутрь. Для снижения частоты рецидивов используют 1 раз в месяц по 150 мг в течение 4-12 мес, иногда может потребоваться более частое применение.

При баланите, вызванном *Candida*, — 150 мг/сут однократно.

Для профилактики кандидоза рекомендуемая доза — 50-400 мг/сут в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. При наличии высокого риска генерализованной инфекции, например у больных с ожидаемой выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза — 400 мг/сут. Флуконазол назначают за несколько дней до ожидаемого появления нейтропении; после повышения числа нейтрофилов более 1 тыс./мкл лечение продолжают еще в течение 7 сут.

При поражениях кожи, включая микозы стоп, кожи паховой области, и кандидозах — 150 мг 1 раз в неделю или 50 мг 1 раз в сутки, длительность лечения — 2-4 нед (до 6 нед при микозах стоп).

При отрубевидном лишае — 300 мг 1 раз в неделю в течение 2 нед, некоторым больным требуется третья доза 300 мг в неделю, в то время как в части случаев оказывается достаточным однократный прием 300-400 мг; альтернативной схемой лечения является применение по 50 мг 1 раз в день в течение 2-4 нед.

При онихомикозе — 150 мг 1 раз в неделю; лечение продолжается до смены инфицированного ногтя. Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп в норме требуется 3-6 мес и 6-12 мес соответственно.

При глубоких эндемических микозах — 200-400 мг/сут в течение до 2 лет. Длительность терапии определяют индивидуально; она может составлять 11-24 мес при кокцидиоидомикозе, 2-17 мес — при паракокцидиоидомикозе, 1-16 мес — при споротрихозе и 3-17 мес — при гистоплазмозе.

У детей, как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. У детей препарат не следует применять в суточной дозе, которая бы превышала таковую у взрослых. Препарат применяют ежедневно 1 раз в сутки (используют специальные лекарственные формы для детей).

Детям при кандидозе пищевода назначают 3 мг/кг/сут однократно в течение не менее 3 нед и в течение 2 нед после регрессии симптомов; при кандидозе слизистых оболочек — 3 мг/кг/сут однократно в течение не менее 3 нед; при лечении генерализованного кандидоза и криптококковой инфекции (в т. ч. менингита) — 6-12 мг/кг/сут в течение 10-12 нед (до лабораторного подтверждения отсутствия возбудителей в ликворе).

Для профилактики грибковых инфекций у детей со сниженным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, — 3-12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении.

Для новорожденных детей интервал между введениями препарата — 72 ч, детям в возрасте 2-4 нед ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

У детей с нарушениями функции почек суточную дозу препарата следует уменьшить (в той же пропорциональной зависимости, что и у взрослых), в соответствии со степенью выраженности почечной недостаточности.

У больных пожилого возраста при отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычного режима дозирования препарата. Больным с почечной недостаточностью (КК менее 50 мл/мин) режим дозирования следует скорректировать, как указано ниже.

При ХПН первоначально вводится «ударная» доза 50-400 мг; при КК более 50 мл/мин назначают обычную суточную дозу, при КК 11-50 мл/мин — 50 % рекомендуемой дозы или обычную дозу 1 раз в 2 дня; больным, находящимся на гемодиализе, — 1 дозу после каждого диализа.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, запоры или диарея, метеоризм, боль в животе, зубная боль, редко — нарушение функции печени (иктеричность склер, желтуха, гипербилирубинемия, повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, необычная утомляемость, редко — судороги.

Со стороны органов кроветворения: редко — лейкопения, тромбоцитопения (кровотечения, петехии), нейтропения, агранулоцитоз.

Аллергические реакции: кожная сыпь, редко — мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактикоидные реакции.

Прочие: редко — нарушение функции почек, алопеция, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Передозировка. Симптомы: галлюцинации, параноидальное поведение.

Лечение: симптоматическое: промывание желудка, форсированный диурез. Гемодиализ в течение 3 ч снижает концентрацию в плазме приблизительно на 50 %.

Взаимодействие. Повышает эффективность кумариновых антикоагулянтов (увеличение протромбинового времени; варфарина — в среднем на 12 %), концентрацию зидовудина (увеличение побочных эффектов зидовудина), циклоспорина, рифабутина (при одновременном применении описаны случаи увеита) и фенитоина в клинически значимой степени (при сочетанном применении необходим контроль концентрации фенитоина в плазме).

Удлиняет $T_{1/2}$ теофиллина и увеличивает риск развития интоксикации (необходима коррекция его дозы).

При одновременном приеме с производными сульфонилмочевины (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид и толбутамид) следует периодически контролировать концентрацию глюкозы в крови и, если необходимо, производить коррекцию дозы гипогликемических ЛС (так как флуконазол удлиняет $T_{1/2}$).

Гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию флуконазола в плазме на 40 %, рифампицин уменьшает $T_{1/2}$ на 20 % и АУС — на 25 %.

Терфенадин и цизаприд повышают риск возникновения аритмий, включая пароксизмы желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*).

Особые указания. Лечение необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам.

Лечение можно начинать при отсутствии результатов посева или других лабораторных анализов, но при их наличии рекомендуется соответствующая коррекция фунгицидной терапии.

В ходе лечения необходимо контролировать показатели крови, функцию почек и печени. При возникновении нарушений функции почек и печени следует прекратить прием препарата.

Гепатотоксическое действие флуконазола обычно обратимо, симптомы исчезают после прекращения терапии.

При возникновении кожных высыпаний у больных с иммунодепрессией необходимо тщательное наблюдение, и в случае прогрессирования кожной реакции лечение следует прекратить (опасность развития синдрома Стивенса—Джонсона, синдрома Лайелла).

Необходим контроль протромбинового индекса при одновременном применении с антикоагулянтами кумаринового ряда.

Рекомендуется осуществлять контроль за концентрацией циклопорина в крови у пациентов, получающих флуконазол, так как у больных с пересаженной почкой прием флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному увеличению концентрации циклопорина в плазме.

☞ **ФОСФОМИЦИН**

Фарм. группа: антибиотик.

Синоним — Монурал.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 2, 3 г.

Химическое название. (2R-цис)-(3-Метилоксиранил)фосфоновая кислота (в виде кальциевой или динатриевой соли).

Фармакологическое действие. Антибактериальное средство широкого спектра действия. Активен в отношении большинства грамотрицательных, включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, и грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (в т. ч. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus faecalis*). Механизм действия связан с подавлением первого этапа синтеза клеточной стенки бактерий. Являясь структурным аналогом фосфоэнола пирувата, вступает в конкурентное взаимодействие с ферментом N-ацетил-глюкозамино-3-О-энолпирувил-трансферазой, в результате чего происходит специфическое, избирательное и необратимое ингибирование этого фермента.

Фармакокинетика. Абсорбция — 60 %; связь с белками плазмы — 10 %. C_{max} при приеме внутрь 50 мг/кг — 32 мкг/мл; при в/в введении 20 мг/кг — 130 мкг/кг; $T_{1/2}$ — 2.2 ч. Быстро проникает и хорошо распределяется в тканях. 90 % выводится почками с созданием высоких концентраций в моче.

Показания. Бактериальные инфекции различной локализации, вызываемые чувствительными микроорганизмами. При тяжелом течении инфекций в комбинациях с другими антибиотиками (чаще с б-лактамами).

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность.

Режим дозирования. Внутрь, из расчета 50 мг/кг, в/в — 20 мг/кг. Взрослым в суточной дозе 3-5 г, распределяется на 2-3 приема; детям

в суточной дозе 50-80 мг/кг, распределенной на 2-3 введения. При почечной недостаточности уменьшают дозу и удлиняют интервалы между введением.

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

☞ ФРАМИЦЕТИН

Фарм. группа: антибиотик-аминогликозид.

Синоним — Изофра.

Формы выпуска. *Местно:* спрей назальный.

Химическое название. О-2,6-Диамино-2,6-дидезокси-альфа-D-глюкопиранозил(1-4)-О-[О-2,6-диамино-2,6-дидезокси-бета-L-идо-пиранозил(1-3)-бета-D-рибофуранозил(1-5)]-2-дезокси-D-стрепт-амин.

Фармакологическое действие. Аминогликозидный бактерицидный антибиотик для местного применения, высокоактивен в отношении: грамположительных микроорганизмов — *Staphylococcus spp.* (устойчивых к пенициллинам и другим антибиотикам), некоторых штаммов *Streptococcus spp.*;

грамотрицательных микроорганизмов — *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*

К препарату устойчивы *Treponema spp.*, некоторые штаммы *Streptococcus spp.*, анаэробные микроорганизмы.

Фармакокинетика. Системная абсорбция — низкая.

Показания. Ринит, ринофарингит, синусит при отсутствии повреждения перегородок, профилактика инфекций после оперативных вмешательств.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим аминогликозидам).

Режим дозирования. Спрей — интраназально. Взрослым — по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 4-6 раз в сутки; детям — 1 впрыскивание в каждый носовой ход 3 раза в день. Курс лечения — 10 дней.

Капли. Закапывают по 1-2 капли 4-6 раз в сутки в каждый носовой ход с интервалом 2-3 ч.

Побочные эффекты. Аллергические реакции, суперинфекция (при использовании более 10 дней).

Особые указания. Не следует применять для промывания придаточных пазух носа.

Адекватных исследований безопасности применения при беременности и в период кормления грудью не проводилось.

Следует помнить, что при лечении возможно появление резистентных штаммов микроорганизмов.

☞ ФРАМИЦЕТИН + ГРАМИЦИДИН + ДЕКСАМЕТАЗОН&

Фарм. группа: антибиотики-аминогликозид и циклический полипептид + глюкокортикостероид.

Синоним — Софрадекс.

Формы выпуска. *Местно:* капли глазные и ушные.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат, обладает антибактериальным, противовоспалительным и противоаллергическим действием. Входящие в состав капель грамицидин и фрамицетин обеспечивают эффект в отношении *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, возбудителей анаэробной инфекции и других микроорганизмов. Дексаметазон — активный ГКС.

При закапывании в глаза уменьшает боль, жжение, слезотечение, светобоязнь.

Показания. Бактериальные инфекции глаз и ушей: конъюнктивит, блефарит, инфицированная экзема век, мейболит (ячмень); кератит, склерит, эписклерит, иридоциклит, ирит; аллергический конъюнктивит; острый и хронический наружный отит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, инфекции, вызываемые вирусом *Herpes simplex*, и другие вирусные заболевания роговицы и конъюнктивы, туберкулез глаз, грибковые заболевания глаз, глаукома; перфорация барабанной перепонки.

С осторожностью. Беременность, период лактации, почечная и/или печеночная недостаточность, детский возраст (дети грудного и младшего возраста).

Режим дозирования. При заболеваниях глаз — по 1-2 кап через каждые 1-2 ч; при острых состояниях — в течение 2-3 дней; в последующие дни — по 1-2 кап 3-4 раза в сутки. При заболеваниях уха — по 2-3 кап 3-4 раза в сутки; кроме того, в наружный слуховой проход можно закладывать марлевый тампон, смоченный раствором.

Побочные эффекты. Повышение внутриглазного давления, субкапсулярная катаракта (при длительном применении), прободение роговицы (на фоне заболеваний, приводящих к истончению роговицы); аллергические реакции (раздражение, жжение, боль, зуд).

Особые указания. Во время лечения рекомендуется контролировать внутриглазное давление.

Длительность приема не должна превышать 7 дней, кроме случаев явной положительной динамики заболевания, так как длительное использование ГКС, входящего в состав, может маскировать скрыто протекающие инфекции, а длительное использование противомикробных составляющих — способствовать возникновению устойчивой микрофлоры.

Длительный интенсивный курс может оказать системное действие.

Фрамицетин — аминогликозидный антибиотик — ототоксичен, особенно в случае применения в больших дозах и у больных с почечной и/или печеночной недостаточностью.

Пациенты, применяющие препарат для лечения глаз, должны воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможно «затуманивание» зрения).

☒ ФТАЛИЛСУЛЬФАПИРИДАЗИН

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синоним — Фтазин.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 0.5 г.

Химическое название. 2-[[[4-[[[6-Метокси-3-пиридазинил]амино]сульфонил]фенил]амино]карбонил]бензойная кислота.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство, сульфаниламид, бактериостатик, близок по строению к фталилсульфатиазолу и сульфаметоксипиридазину. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК и угнетением активности дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты и в конечном итоге ее активного метаболита — тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов.

Фармакокинетика. Абсорбция лучше, чем у фталазола. В тонком кишечнике медленно гидролизуется с отщеплением фталевой кислоты и высвобождением сульфамиридазина, значительная концентрация которого отмечается в крови.

Метаболизируется путем окисления и ацетилирования в печени. Выделяется в виде метаболитов почками. $T_{1/2}$ — 18-24 ч. Невсосавшаяся часть выводится кишечником в неизменном виде или в виде сульфамиридазина.

Показания. Дизентерия, энтероколиты, колиты.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим сульфаниламидам).

Режим дозирования. Взрослым: в первый день — 1 г 1-2 раза в сутки, в последующие дни — по 0.5 г 2 раза в сутки, при тяжелых формах дизентерии в первый день — по 1 г 3 раза в сутки, затем — по 1 г 2 раза в сутки. Курс лечения — 5-7 дней, при необходимости повторить через 4-5 дней.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, кристаллурия, аллергические реакции, лейкопения, агранулоцитоз.

Особые указания. Во время лечения назначают обильное питье.

▣ ФТАЛИЛСУЛЬФАТИАЗОЛ

Фарм. группа: противомикробное средство — сульфаниламид.

Синонимы: Фталазол; Фталазол-Русфар; Фталазол-ФПОУ

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 0.5 г.

Химическое название. 2-[[[4-(2-Тиазолиламино)сульфонил]фенил]амино]карбонил]бензойная кислота.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство из группы сульфаниламидов. Имеет широкий спектр действия, включающий в т. ч. возбудителей кишечных инфекций. Действует преимущественно в просвете кишечника. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК и угнетением активности дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза дигидрофолиевой кислоты и в конечном итоге ее активного метаболита — тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов.

Фармакокинетика. Абсорбция — низкая. В тонком кишечнике распадается с образованием сульфатиазола (норсульфазола), обладающего высокой противомикробной активностью.

Показания. Дизентерия, колит, гастроэнтерит, операции на кишечнике (для предупреждения гнойных осложнений).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим сульфаниламидам).

Режим дозирования. Внутрь, при острой дизентерии взрослым в 1-2-й дни — по 1 г 6 раз в сутки, в 3-4-й дни — по 1 г 4 раза в сутки, в 5-6-й дни — по 1 г 3 раза в сутки. Средняя курсовая доза — 25-30 г.

Через 5-6 дней проводят второй курс лечения: 1-2-й дни — по 1 г 5 раз в сутки (днем — через каждые 4 ч, ночью — через 8 ч), 3-4-й дни — по 1 г 4 раза в день (ночью не дают), 5-й день — по 1 г 3 раза в день. Общая доза во втором цикле — 21 г, при легком течении — 18 г. Высшие дозы для взрослых: разовая — 2 г, суточная — 7 г.

Детям до 3 лет — по 0.2 г/кг в 3 приема в течение 7 дней, старше 3 лет — по 0.4-0.75 г 4 раза в сутки.

При других инфекциях взрослым в первые 2-3 дня назначают по 1-2 г каждые 4-6 ч, в следующие 2-3 дня — половинные дозы; де-

тям — 0.1 г/кг/сут равными дозами через 4 ч с ночным перерывом, в следующие дни — по 0.2-0.5 г каждые 6-8 ч.

Побочные эффекты. Аллергические реакции (сыпь, лихорадка), недостаточность витаминов группы В (вследствие угнетения кишечной микрофлоры), агранулоцитоз, апластическая анемия.

Взаимодействие. Эффект усиливают антибиотики и хорошо всасывающиеся сульфаниламиды.

▣ ФТИВАЗИД

Фарм. группа: противотуберкулезное средство.

Синонимы: Фтивазид; Фтивазид МС; Фтивазид-АКОС.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 0.5 г, 100, 300 мг.

Химическое название. 4-Пиридинкарбоновой кислоты [(4-гидроксиз-3-метоксифенил)метилен]гидразид

Фармакологическое действие. Противотуберкулезное средство, действует бактерицидно. Блокирует синтез миколоиновых кислот (обеспечивают кислотоустойчивость микобактерий туберкулеза) и вызывает гибель клеток. Нарушает синтез фосфолипидов, образует интра- и экстрацеллюлярные хелатные комплексы с двухвалентными ионами, тормозит окислительные процессы и синтез РНК и ДНК.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая. $T_{C_{max}}$ — 1-2 ч. Связь с белками плазмы — менее 10 %. Проникает через плацентарный барьер и в материнское молоко. Метаболизируется в печени с образованием основного метаболита — ГИНК, в дальнейшем подвергающегося гидролизу и ацетилированию. $T_{1/2}$ — 2-5 ч. Выводится почками (95 % в виде метаболитов), небольшое количество — кишечником.

Показания. Туберкулез: все формы и локализации у взрослых и детей.

Противопоказания. Гиперчувствительность, стенокардия, ХСН II-III ст. (в т. ч. на фоне декомпенсированных пороков сердца), эпилепсия, органические поражения ЦНС, заболевания печени и/или почек (нетуберкулезного характера), ХПН, алкоголизм, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь, средняя суточная доза — 1-1.5 г в 2-3 приема, детям — по 20-30-40 мг/кг/сут в 3 приема (не более 1.5 г/сут). Высшие дозы для взрослых: разовая — 1 г, суточная — 2 г.

При туберкулезной волчанке — по 0.2-0.3 г 3-4 раза в сутки; курсовая доза — 40-60 г. При необходимости курс лечения повторяют 3-4 раза с перерывом в 1 мес.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, кардиалгия, нарушения сна, повышенная утомляемость, депрессивные состояния, психозы, расстройство памяти, эйфория, учащение эпилептических приступов у больных эпилепсией.

Со стороны органов чувств: периферический неврит и неврит зрительного нерва.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость во рту, снижение аппетита, гастралгия, гепатит.

Аллергические реакции — лихорадка, кожные высыпания.

Прочие: повышенная кровоточивость, гинекомастия, меноррагия, артралгии.

Взаимодействие. Усиливает побочное действие парацетамола, этанола, бензодиазепинов, карбамазепина, гепатотоксичных ЛС, антикоагулянтов, антиагрегантов, снижает — МКС и ГКС.

Антациды замедляют всасывание препарата.

Особые указания. В период лечения необходимо периодическое исследование глазного дна.

Для предупреждения развития невритов одновременно с препаратом назначают тиамин и пиридоксин.

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Может быть использован у больных с гиперчувствительностью к изониазиду.

☞ **Фугентин**

Фарм. группа: антибиотик комбинированный.

Состав: фузидовая кислота 2 г, гентамицин 100 мг — 100 мл.

Формы выпуска. Местно: капли назальные и ушные.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат. Гентамицин характеризуется широким спектром действия: активен в отношении большинства грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus*), умеренно активен в отношении *Staphylococcus spp.* Фузидин, обладая узким антибактериальным спектром, усиливает действие гентамицина в отношении *Staphylococcus spp.* (в т. ч. устойчивых к другим антибиотикам), он активен также в отношении *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Haemophilus influenzae* и др. При местном применении практически не всасывается в кровь.

Показания. Гнойно-воспалительные заболевания уха, носа и его придаточных пазух (наружный отит, евстахиит, ринит, синуситы); хронический тонзиллит. С профилактической целью — оперативные вмешательства на придаточных пазухах носа.

Противопоказания. Гиперчувствительность, перфорация барабанной перепонки.

Режим дозирования. Местно. При гнойно-воспалительных заболеваниях уха закапывают взрослым — по 2-5 кап, детям — по 1-2 кап 3 раза в день или закладывают в наружный слуховой проход тампон, смоченный препаратом; при рините — закапывают в каждый носовой ход взрослым — по 2-3 кап, детям — по 1-2 кап 3 раза в день. При воспалительных заболеваниях придаточных пазух носа 1.5-5 мл вводят после предварительной санации в придаточные полости носа путем их прокола. При лечении хронических тонзиллитов 2-3 мл препарата растворяют в 100-200 мл дистиллированной воды или 0.9 % раствора NaCl. С помощью специального шприца с длинной изогнутой канюлей, конец которой вводится в устье лакун, проводится их промывание. Курс лечения — 5-14 дней.

Побочные эффекты. Аллергические реакции (кожные высыпания). Жжение (при нанесении на пораженный участок кожи и слизистую оболочку, быстро проходит и не препятствует продолжению лечения).

☞ **ФУЗАФУНГИН**

Фарм. группа: антибиотик полипептидный.

Синоним — Биопарокс.

Формы выпуска. Местно: аэрозоль для местного применения 0.125 мг/доза.

Характеристика. Экстракт, полученный из *Fusarium lateritium* WR (штамм 437), состоящий из циклогексадепептидов, группы енииа-

тинов, в которых альфа-оксикислота представлена альфа-оксиизова-
лериановой кислотой, а альфа-аминокислоты находятся в N-метили-
рованной форме.

Фармакологическое действие. Антибиотик местного действия с
противовоспалительными свойствами. Активен в отношении следую-
щих микроорганизмов: *Streptococcus spp.* группы A, *Streptococcus pneu-*
moniae, *Staphylococcus spp.*, некоторых штаммов *Neisseria spp.*, некото-
рых анаэробов, а также *Mycoplasma spp.*, грибов рода *Candida*.

Фармакокинетика. Практически не всасывается с поверхности
слизистой оболочки дыхательных путей.

Показания. Инфекционные и воспалительные заболевания дыха-
тельных путей: ринит, ринофарингит, трахеит, ларингит, тонзиллит,
состояние после тонзиллэктомии, синусит и бронхит.

Противопоказания. Гиперчувствительность к препарату, детский
возраст (до 2,5 лет) — опасность развития ларингоспазма.

Режим дозирования. Ингаляционно. Взрослые: 4 ингаляции через
рот и/или в каждый носовой ход каждые 4 ч.

Дети: 4 ингаляции через рот и/или в каждый носовой ход каждые
6 ч.

Длительность лечения не должна превышать 10 дней.

Для ингаляции 1 дозы препарата необходимо ввести в полость рта
насадку баллончика, плотно обхватив ее губами. Затем, на глубоком
вдохе, энергично и до конца нажать на насадку баллончика.

Для введения препарата через нос необходимо зажать одну нозд-
рю пальцем, ввести в противоположную ноздрю насадку баллончика
и, на глубоком вдохе, энергично и до конца нажать на нее.

Побочные эффекты. Сухость слизистых оболочек дыхательных пу-
тей, парестезии или чиханье.

Местные аллергические реакции (отек и гиперемия кожи и слизи-
стых оболочек), бронхоспазм.

Взаимодействие. В случае наличия у больных клинических прояв-
лений распространенной бактериальной инфекции необходимо пре-
дусмотреть возможность проведения системного назначения анти-
биотиков.

☞ ФУЗИДОВАЯ КИСЛОТА

Фарм. группа: антибиотик полициклической структуры.

Синонимы: Фузидин; Фуцидин.

Формы выпуска. *Наружно:* гель для наружного применения 2 %, крем для наружного применения 2 %, мазь для наружного примене-
ния 2 %.

Химическое название. (Зальфа, 4альфа, 8альфа, 9бета, 11альфа,
13альфа, 14бета, 16бета, 17Z)-16-(Ацетилокси)-3,11-дигидрокси-29-
нордаммара-17(20),24-диен-21-овая кислота.

Фармакологическое действие. Бактериостатический антибиотик,
высокая активность отмечена в отношении *Staphylococcus spp.* (в т. ч.
устойчивых к пенициллинам, стрептомицину, хлорамфениколу, эрит-
ромицину), *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus spp.*,
Moraxella spp. и *Corynebacterium spp.*; меньшая — в отношении *Strepto-*
coccus spp. (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*). Неактивен в отношении
Escherichia coli, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.* и других грамотрицатель-
ных бактерий, а также простейших и грибов.

Фармакокинетика. В кожу проникает 2 % от нанесенного препа-
рата.

Показания. Импетиго, фурункулёз, пиодермия, гидраденит, ожоги, ссадины, сикоз, инфицированные раны и язвенные поверхности.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Наружно, после удаления гноя и некротических масс наносят на пораженную поверхность кожи тонким слоем 1-2 раза в день, при ожогах — 2-3 раза в неделю. Продолжительность лечения зависит от формы и тяжести заболевания и в среднем составляет 7-14 дней.

Побочные эффекты. Местнораздражающее действие (гиперемия и зуд кожи), аллергические реакции.

☞ ФУЗИДОВАЯ КИСЛОТА

Фарм. группа: антибиотик полициклической структуры.

Синоним — Фуциталмик.

Формы выпуска. *Местно:* капли глазные 1 %.

Химическое название. (Зальфа, 4альфа, 8альфа, 9бета, 11альфа, 13альфа, 14бета, 16бета, 17Z)-16-(Ацетилокси)-3,11-дигидрокси-29-нордаммара-17(20),24-диен-21-овая кислота.

Фармакологическое действие. Бактериостатический антибиотик, высокая активность отмечена в отношении *Staphylococcus spp.* (в т. ч. устойчивых к пенициллинам, стрептомицину, хлорамфениколу, эритромицину), *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.* и *Corynebacterium spp.*; меньшая — в отношении *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*). Неактивен в отношении *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.* и других грамотрицательных бактерий, а также простейших и грибов.

Фармакокинетика. Хорошо проникает во внутриглазную жидкость. При контакте со слезой вязкий раствор превращается в прозрачную жидкость, не затуманивая зрения. Средние концентрации в слезной жидкости через 1, 3, 6 и 12 ч после введения 1 кап составляют соответственно 15.7; 15.2; 10.5 и 5.6 мкг/мл. Средняя концентрация антибиотика во внутриглазной жидкости после введения 1 кап препарата составляет 0.3 мг/л в течение не менее 12 ч.

Показания. Бактериальные инфекции глаз: блефарит, мейболит (ячмень), кератит, дакриоцистит; инфекции, связанные с удалением инородного тела из конъюнктивы и роговицы.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Закапывают в пораженный глаз по 1 кап 2 раза в день; лечение должно продолжаться еще 2 дня после нормализации состояния глаза.

Побочные эффекты. Местнораздражающее действие (гиперемия глаз, зуд), аллергические реакции.

Особые указания. Во время лечения не следует носить контактные линзы. Не затуманивает зрения, ограничений на вождение автотранспорта и управление механизмами нет.

☞ ФУЗИДОВАЯ КИСЛОТА

Фарм. группа: антибиотик полициклической структуры.

Синонимы: Фузидиевой кислота; Фузидин; Фуцидин.

Формы выпуска. *Наружно:* гель для наружного применения 2 %;

Внутрь: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 2.5 г, суспензия для приема внутрь 50 мг/мл, таблетки 125, 250 мг, таблетки покрытые оболочкой 125, 250 мг;

Парентерально: порошок для приготовления раствора для инфузий 0.5 г.

Химическое название. (Зальфа, 4альфа, 8альфа, 9бета, 11альфа, 13альфа, 14бета, 16бета, 17Z)-16-(Ацетилокси)-3,11-дигидрокси-29-нордамара-17(20),24-диен-21-овая кислота.

Фармакологическое действие. Бактериостатический антибиотик, высокая активность отмечена в отношении *Staphylococcus spp.* (в т. ч. устойчивых к пенициллинам, стрептомицину, хлорамфениколу, эритромицину), *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.* и *Corynebacterium spp.*; меньшая — в отношении *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*). Неактивен в отношении *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.* и других грамотрицательных бактерий, а также простейших и грибов.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая. Проникает в кожу, подкожную клетчатку, легкие, почки и печень, кости, хрящевую и соединительную ткани. Выводится преимущественно с желчью, в меньшей степени — почками. При длительном применении кумулирует.

Показания. Бактериальные инфекции: сепсис, остеомиелит, септический эндокардит, пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры, отит, инфекции кожи и мягких тканей (фурункулез, пиодермия, сикоз, инфицированные раны, ожоги).

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность.

С осторожностью. ХПН.

Режим дозирования. Внутрь, взрослым — по 0.5 г 3 раза в сутки (при инфекциях среднетяжелого течения); при тяжелом течении инфекции: в первые 1-2 дня — 2-3 г/сут, затем дозу уменьшают до обычной. Средняя продолжительность лечения — 7-14 дней; при остеомиелите — 2-3 нед и более. Детям (в виде суспензии) до 1 года — 60-80 мг/кг/сут; 1-3 лет — 40-60 мг/кг/сут; 4 лет и старше — 20-40 мг/кг/сут, суточную дозу делят на 3 приема. Длительность лечения — 7-10 дней, при лечении остеомиелита — 2-3 нед и более.

Побочные эффекты. Отрыжка, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции (кожная сыпь, эозинофилия).

Взаимодействие. Изучено недостаточно и данные неоднозначны.

Антациды замедляют всасывание.

Колестирамин снижает концентрацию в плазме.

Фармацевтически несовместим с канамицином, гентамицином, ванкомицином, карбенициллином, растворами аминокислот, крове-заменяющих и Са²⁺-содержащих ЛС.

Снижает (взаимно), не изменяет или усиливает эффект рифампицина в отношении ряда штаммов.

β-лактамы снижают (взаимно) или не изменяют эффект.

Гликопептиды, фторхинолоны снижают (взаимно) эффект.

Возможен синергидный эффект при комбинировании с макролидами, тетрациклинами, аминогликозидами, хлорамфениколом, пенициллинами.

Особые указания. Антибиотик резерва при инфекциях, вызванных штаммами стафилококка, резистентными к пенициллину и другим антибиотикам. При тяжелом течении заболевания и необходимости длительной терапии рекомендуется использовать в составе комбинированной терапии с полусинтетическими пенициллинами или тетрациклинами.

☒ ФУРАЗИДИН&

Фарм. группа: противомикробное средство — нитрофуран.

Синонимы: Фурагин; Фурагин, магния карбонат основной; Фурагин, натрия хлорид; Фурамаг 50 мг.

Формы выпуска. *Внутрь:* капсулы 50 мг, таблетки 50 мг;

Местно и наружно: порошок для приготовления раствора для местного и наружного применения.

Химическое название. 1-[[3-(5-Нитро-2-фурил)-2-пропенилиден]амино]-2,4-имидазолидиндион или 1-[[3-(5-нитро-2-фурил)-аллидениламино]-гидантоина (и в виде калиевой соли).

Фармакологическое действие. Противомикробное средство, производное нитрофурана. Эффективен в отношении грамположительных кокков (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), грамотрицательных палочек (*E. coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*). Устойчивы *Plasmodium aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, большинство штаммов *Proteus spp.*, *Serratia spp.* Механизм действия связан с ингибированием синтеза нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывает бактерицидное или бактериостатическое действие.

Против большей части бактерий бактериостатическая концентрация составляет от 10-20 мкг/мл. Бактерицидная концентрация примерно в 2 раза выше. Под влиянием нитрофуранов в микроорганизмах происходит подавление активности дыхательной цепи и цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), а также угнетение других биохимических процессов, что приводит к разрушению их оболочки или цитоплазматической мембраны. В результате действия нитрофуранов микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния больного возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры. Нитрофураны, в отличие от многих других противомикробных ЛС, не только не угнетают иммунную систему организма, а наоборот, активизируют ее (повышают титр комплемента и способность лейкоцитов фагоцитировать микроорганизмы).

Фармакокинетика. Абсорбция — в тонком кишечнике, путем пассивной диффузии. Метаболизируется в печени. Выводится почками 6 %; средняя концентрация фуразидина в моче превосходит его бактериостатическую концентрацию.

Показания. Инфекционно-воспалительные заболевания: гнойные раны, цистит, уретрит, пиелонефрит, артрит гнойный; инфекции женских половых органов; конъюнктивит, кератит; ожоги; профилактика инфекций при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации. Для промывания полостей: перитонит, эмпиема плевры.

Противопоказания. Гиперчувствительность, тяжелая ХПН, детский возраст (до 1 года), беременность, период лактации.

С осторожностью. ХПН, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, заболевания печени и нервной системы, период новорожденности (до 1 мес) — для местного применения.

Режим дозирования. *Внутрь,* после еды — по 0.05-0.1 г 3 раза в день в течение 7-14 дней. При необходимости после 10-15-дневного перерыва курсы лечения повторяют.

Местно, при лечении для спринцеваний и промываний используют 1 % раствор, приготовленный на 0.9 % растворе NaCl. В офтальмологии применяют водный раствор в разведении 1:13 000: по 2 кап закапывают в пораженный глаз, 4-6 раз в сутки.

Побочные эффекты. Снижение аппетита, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, полиневрит, нарушения функции печени, аллергические реакции (кожная сыпь, в т. ч. папулезная).

Передозировка. Симптомы: нейротоксические реакции, полиневриты, нарушение функции печени, острый токсический гепатит.

Лечение: отмена ЛС, прием большого количества жидкости, симптоматическая терапия, антигистаминные ЛС, витамины группы В. Специфического антидота нет.

Особые указания. Для приготовления 0.5 % и 1 % раствора 0.5 г или 1 г препарата, соответственно, растворяют в 100 мл горячей воды для инъекций. Раствор сразу фильтруют, разливают в стеклянные флаконы из нейтрального стекла и стерилизуют текущим паром при 100 °С в течение 30-45 мин или при 110 °С в течение 15-20 мин.

Для предупреждения побочных эффектов назначают обильное питье, витамины группы В и антигистаминные ЛС.

☞ **ФУАЗОЛИДОН**

Фарм. группа: противомикробное и противопROTOZOЙное средство — нитрофуран.

Синоним — Фуразолидон.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 50 г, таблетки 50 мг.

Химическое название. 3-[[[(5-Нитро-2-фуранил)метил]амино]-2-оксазолидинон.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство, производное нитрофуранов. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов, *Trichomonas spp.*, *Giardia lamblia*. Наиболее чувствительны к фуразолидону *Shigella dysenteria spp.*, *Shigella flexneri spp.*, *Shigella boydii spp.*, *Shigella sonnei spp.*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*.

Слабо влияет на возбудителей гнойной и анаэробной инфекции. Устойчивость микроорганизмов развивается медленно. Блокирует МАО.

Нитрофураны нарушают процессы клеточного дыхания микроорганизмов, подавляют цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), а также угнетают иные биохимические процессы микроорганизмов, в результате чего происходит разрушение их оболочки или цитоплазматической мембраны. В результате действия нитрофуранов микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния пациента возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры. В отличие от многих других противомикробных ЛС они не только не угнетают, а даже активируют иммунную систему организма (повышают титр комплемента и способность лейкоцитов фагоцитировать микроорганизмы).

Фармакокинетика. Хорошо абсорбируется при пероральном введении. На фоне воспаления мозговых оболочек в ликворе создаются концентрации, равные таковым в плазме. Быстро и интенсивно метаболизируется в основном в печени с образованием фармакологически неактивного метаболита (аминопроизводное). Выводится в основном почками (65 %), небольшие количества обнаруживаются в фекалиях, где достигаются терапевтические концентрации в отношении возбудителей кишечных инфекций

Показания. Дизентерия, паратифы, лямблиоз, пищевые токсикоинфекции; трихомонадные кольпит, уретрит; инфицированные раны и ожоги.

Противопоказания. Гиперчувствительность, терминальная стадия ХПН, беременность, период лактации, детский возраст (до 1 года).

С осторожностью. ХПН, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, заболевания печени и нервной системы, возраст менее 1 мес — для местного применения.

Режим дозирования. Внутрь, после еды. При дизентерии, паратифах и пищевых токсикоинфекциях — по 100-150 мг 4 раза в сутки (но не более 800 мг), в течение 5-10 дней.

При трихомонадных кольпитах — по 100 мг 3-4 раза в день в течение 3 дней, и одновременно во влагалище вводят 5-6 г порошка, содержащего фуразолидон с молочным сахаром в отношении 1:400-1:500, а в прямую кишку — свечи, содержащие 4-5 мг. Курс лечения — 7-14 дней.

При трихомонадных уретритах — внутрь, по 100 мг 4 раза в день в течение 3 дней.

При лямблиозе: взрослым — по 100 мг 4 раза в день, детям — 10 мг/кг/сут, распределив суточную дозу на 3-4 приема. Высшая разовая доза для взрослых — 200 мг; суточная — 800 мг.

Для лечения ожогов и раневых инфекций применяют местно, в виде орошения или влажно-высыхающих повязок раствором фуразолидона (1:25 000)

Побочные эффекты. Снижение аппетита, вплоть до анорексии, тошнота, рвота, аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия и зуд кожи, ангионевротический отек).

Передозировка. Симптомы: острый токсический гепатит, гематотоксичность, нейротоксичность (полиневрит).

Лечение: отмена ЛС, прием большого количества жидкости, симптоматическая терапия, антигистаминные ЛС, витамины группы В.

Взаимодействие. Фуразолидоном в сочетании этанолом может привести к развитию дисульфирамоподобных реакций.

Антидепрессанты, ингибиторы МАО, эфедрин, амфетамин, фенилэфрин, тирамин — возможна неожиданная гипертензивная реакция.

Особые указания. Увеличивает угнетение кроветворения на фоне хлорамфеникола и ристомицина.

Повышает чувствительность к действию этанола и может быть использован для лечения алкоголизма.

ЛС, подщелачивающие мочу, снижают эффект, а подкисляющие — повышают.

Аминогликозиды и тетрациклин усиливают противомикробные свойства.

В ходе лечения должны соблюдаться такие же меры предосторожности, как и при использовании ингибиторов МАО.

Для профилактики невритов при длительном применении необходимо сочетать с витаминами группы В.

☞ ФУРАЛТАДОН

Фарм. группа: противомикробное и противопаразитарное средство — нитрофуран.

Синоним — Фуразолин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 50 мг.

Химическое название. 5-(4-Морфолинилметил)-3-[[5-нитро-2-фуранил)метил]амино]-2-оксозолидинон.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство, производное нитрофурана. Активен в отношении грамположительных: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательных бактерий. Устойчивость микроорганизмов развивается медленно. Нитрофураны нарушают процессы клеточного дыхания микроорганизмов, подавляют цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса), а также угнетают иные биохимические процессы микроорганизмов, в результате чего происходит разрушение их оболочки или цитоплазматической мембраны. В результате действия нитрофуранов микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния пациента возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры. В отличие от многих других противомикробных ЛС они не только не угнетают, а даже активируют иммунную систему организма (повышают титр комплемента и способность лейкоцитов фагоцитировать микроорганизмы).

Фармакокинетика. Хорошо абсорбируется при пероральном введении. На фоне воспаления мозговых оболочек в ликворе создаются концентрации, равные таковым в плазме. Быстро и интенсивно метаболизируется. Выводится в основном почками (65 %), небольшие количества обнаруживаются в фекалиях.

Показания. Раневая инфекция, рожа, пневмония, эмпиема плевры, менингит, остеомиелит, сепсис, стафилококковый энтерит у детей, инфекции мочевыводящих путей (пиелит, пиелонефрит, цистит, уретрит), профилактика инфекций при урологических операциях или обследовании (цистоскопия, катетеризация).

Противопоказания. Гиперчувствительность, ХПН, ХСН II-III ст., цирроз печени, гепатит, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, острая порфирия, беременность, период лактации, период новорожденности (до 1 мес).

Режим дозирования. Внутрь, 3-4 раза в сутки, через 15-20 мин после еды. Взрослым — по 0.1 г. Курс лечения — 2 нед. Детям в возрасте до 1 года назначают в разовой дозе 10-15 мг, 1-2 лет — 20 мг, 2-5 лет — 30-40 мг, 5-15 лет — 50 г, кратность приема — 3-4 раза в сутки.

Побочные эффекты. Снижение аппетита, тошнота, изжога, рвота, аллергический дерматит; головокружение, головная боль, холестатический синдром; псевдомембранозный энтероколит.

Взаимодействие. Одновременное применение налидиксовой кислоты и антацидов, содержащих магния трисиликат, снижает антибактериальный эффект. Несовместим с фторхинолонами.

☞ ХИНИН

Фарм. группа: противомаларийное средство.

Синоним — Хинин.

Формы выпуска. Внутрь: таблетки 0.5 г, 250 мг;

Парентерально: раствор для внутривенного и подкожного введения 0.5 г/мл.

Химическое название. (8S,9R)-6'-Метоксицинхонан-9-ол

Фармакологическое действие. Противомаларийное средство. Угнетает развитие эритроцитарных форм шизонтов и гамонтов малярии (подавляет репликацию ДНК). Оказывает местнораздражающее и местноанестезирующее действие. Обладает способностью подавлять центры терморегуляции, в высоких дозах — деятельность слуховой и

зрительной зон коры больших полушарий. Снижает возбудимость и сократимость сердечной мышцы, удлиняет эффективный рефрактерный период. Оказывает возбуждающее влияние на гладкомышечные клетки внутренних органов, повышает тонус и усиливает ритмические сокращения матки.

Фармакокинетика. $T_{C_{max}}$ при пероральном приеме — 3-5 ч; $T_{1/2}$ — 2-4 ч. Выводится почками. Проницаемость через ГЭБ и плацентарный барьер — высокая; секреция с грудным молоком — высокая.

Показания. Малярия; слабость родовой деятельности, гипотония матки в ранний послеродовой период (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания. Гиперчувствительность, геморрагическая лихорадка; заболевания среднего и внутреннего уха, снижение слуха; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь, в/в, п/к. При малярии, взрослым, внутрь — 1-1.2 г/сут, при тяжелом течении — 1.5 г, в 2-3 приема, в течение 5-7 дней. При злокачественном течении — глубоко п/к (но не в/м), в начальной дозе 2 г (4 мл 25 % или 2 мл 50 % раствора) 3-4 раза в сутки. В/в медленно (1 мл 50 % раствора разводят в 20 мл 40 % раствора декстрозы или 20 мл 0.9 % раствора NaCl; раствор предварительно подогревают до 35 °С), при крайне тяжелом течении — 0.5 г, с последующим п/к введением 0.5 г и далее — 3-4 раза в сутки до 2 г/сут. Максимальная суточная доза — 3 г. При явлениях сердечно-сосудистой недостаточности (частый малый пульс, заставшие вены) — одновременно п/к тонизирующие ЛС: камфору, кофеин, эфедрин. После нормализации состояния и при отсутствии диареи переходят на прием внутрь.

Суточная доза для детей до 1 года — 10 мг на месяц жизни ребенка, 1-10 лет — 100 мг на 1 год жизни, 11-15 лет — 1 г, старше 15 лет — доза взрослого. Парентеральное введение детям не рекомендуется ввиду возможности образования некрозов.

В акушерской практике, для возбуждения и стимуляции родовой деятельности — в сочетании с другими родостимулирующими ЛС (этрогены, пахикарпин, окситоцин, серотонин) — внутрь, по 0.1-0.15 г 6 раз через каждые 30 мин. При гипотонии матки в ранний послеродовой период — в/в, 1-3 мл 50 % раствора хинина в 20 мл 5 % раствора декстрозы или 0.9 % раствора NaCl.

Побочные эффекты. Шум в ушах, ослабление слуха, снижение зрения, головокружение, рвота, сердцебиение, тремор конечностей, бессонница; аллергические реакции, гипертермия, внезапная смерть (при наличии идиосинкразии).

Взаимодействие. Повышает концентрацию дигоксина в плазме и усиливает его действие.

Индукторы микросомального окисления ускоряют метаболизм (снижают эффективность); ингибиторы микросомального окисления повышают эффективность и риск развития побочных эффектов.

▣ ХИНИОФОН

Фарм. группа: противопрозоидное средство.

Синоним — Хиниофон.

Формы выпуска. Внутрь: таблетки 250 мг.

Химическое название. Смесь 7-йод-8-окси-5-хинолинсульфокислоты с натрия гидрокарбонатом (3:1).

Фармакологическое действие. Противомикробное и противопротозойное действие. Обладает антиамебной активностью, эффективен в отношении как вегетативных, так и цистных форм, но действие на цистные формы более выражено, очевидно, за счет его способности вызывать деструкцию трофозоитов. Эффективен только в отношении кишечного амебиаза, при амебных абсцессах и гепатитах неэффективен. Механизм действия связан с нарушением системы окислительного фосфорилирования амеб за счет галогенизации ферментов и образования хелатообразных комплексов с ними. Хиниофон связывается также с Mg^{2+} и Fe, входящими в структуру некоторых ферментов. Кроме того, он способен вызывать денатурацию протеинов возбудителя за счет их галогенизации.

Фармакокинетика. Из ЖКТ всасывается в незначительных количествах, не превышающих 13 % от принятой дозы. Поэтому в крови создаются малые концентрации, не обеспечивающие антипаразитарной активности. Основная часть вещества выводится с содержимым кишечника, элиминация продолжается в течение нескольких дней после приема. Всосавшийся препарат выводится почками — 60 % в неизменном виде и 40 % в виде дейодированного продукта.

Показания. Внутрь — амебная дизентерия, язвенный колит.

Местно — гнойные раны, язвы, ожоги; в гинекологической и урологической практике.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Внутрь, при амебной дизентерии взрослым — по 0.5 г 3 раза в день; дозу можно постепенно увеличивать до 3 г/сут. Курс лечения — 8-10 дней (или 2 цикла по 5 дней с перерывом 5 дней). Курс лечения может быть повторен после 10-дневного перерыва. Детям в суточных дозах: от 1 года до 2 лет — 0.1 г, 2-3 лет — 0.15 г, 3-4 лет — 0.2 г, 4-5 лет — 0.25 г, 5-6 лет — 0.3 г, 6-8 лет — 0.45 г, 8-12 лет — 0.6 г, 12-13 лет — 0.7 г, 13-15 лет — 1 г, 16 лет и старше — 1.5 г. В виде клизм: 200 мл 1-2 % раствора в теплой воде после очистительной клизмы (для взрослого). При острых кишечных инфекциях можно применять вместе с эметином. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая — 1 г, суточная — 3 г.

Наружно — в виде растворов (0.5-3 %), мазей (5-10 %) и присыпок (10 %).

Побочные эффекты. Аллергические реакции.

❏ **Хиноксидин**

Фарм. группа: противомикробное средство — хиноксалин.

Состав: хиноксидин 250 мг, крахмал 48 мг.

Формы выпуска. Внутрь: таблетки покрытые оболочкой 250 мг.

Химическое название. 2,3-Хиноксалиндиметанол диацетат(эфир)1,4-диоксид.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство широкого спектра действия. Эффективен в отношении *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Clostridium perfringens*. Действует на штаммы, устойчивые к другим противомикробным ЛС.

Фармакокинетика. Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Проникает через гистогематические барьеры (включая плацентарный) и в грудное молоко. Обладает эмбриотоксическими и мутагенными свойствами. $T_{1/2}$ — 6-8 ч. Выводится почками и с желчью.

Показания. Тяжелые гнойно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительной микрофлорой, в т. ч. при резистентности к другим ЛС (пиелит, пиелостит, холецистит, холангит, абсцесс легких, эмпиема плевры, кишечный дисбактериоз, сепсис).

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, беременность, период лактации, детский возраст.

Режим дозирования. Внутрь, по 250 мг 3-4 раза в день. Курс лечения — 7-14 дней. Максимальная суточная доза — 1 г.

При необходимости — повторный курс через 1-2 мес. У больных с нарушением функции почек лечение начинают с меньшей дозы — по 250 мг 2 раза в сутки — и проводят его под тщательным наблюдением.

Побочные эффекты. Диспепсия (тошнота, рвота, боль в животе), головокружение, головная боль, кожная сыпь, судороги мышц (чаще икроножных), кандидоз, озноб, аллергические реакции.

Особые указания. Лечение следует проводить в условиях стационара под врачебным наблюдением.

☞ **Хиноцид**

Фарм. группа: противомалярийное средство.

Формы выпуска. Внутрь: таблетки покрытые оболочкой 5, 10 мг.

Химическое название. 6-Метокси-8-(4-аминопентил)-аминохинолина дигидрохлорид.

Фармакологическое действие. Противомалярийное средство, действует на паразитроцитарные формы малярийного плазмодия, которые обуславливают отдаленные рецидивы. Активен в отношении половых форм всех видов плазмодиев, действует гамонтоцидно (вызывает непосредственно гибель гамонтов).

Показания. Профилактика отдаленных рецидивов 3- и 4-дневной малярии, профилактика этих форм малярии после прекращения личной химиофилактики, проводимой в связи с высоким риском заражения (терапия после окончания лечения хингамином). С целью предупреждения распространения малярии через комара.

Противопоказания. Гиперчувствительность, заболевания крови и органов кроветворения, болезни почек, стенокардия, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь 1-2 раза в день. Доза на курс лечения для взрослых — 280-300 мг. Схема 1 — 20 мг в день 10 дней подряд. Схема 2 (проводят у ослабленных больных, предпочтительно в стационаре) — 20 мг в день в течение 14 дней. Высшие дозы для взрослых: разовая и суточная — 30 мг.

Побочные эффекты. Тошнота, головная боль, цианоз губ и ногтевого ложа, дизурия, нефропатия, лекарственная лихорадка; гемолиз, лейкопения или лейкоцитоз.

Взаимодействие. Нельзя назначать с другими противомалярийными ЛС, так как при этом увеличивается токсическое воздействие.

Особые указания. У лиц с врожденной недостаточностью в эритроцитах фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (генетическая аномалия) наблюдается повышенная чувствительность к группе хиноцида.

☞ **ХЛОРАМФЕНИКОЛ**

Фарм. группа: антибиотик.

Синонимы: Левомецетин; Левомецетин-АКОС; Левомецетин-Акри; Синтомицин.

Формы выпуска. Местно: капли глазные 0.25 %, мазь глазная 1 %.

Химическое название. [R-(R*,R*)]-2,2-Дихлор-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]ацетамид.

Характеристика. Синтетический антибиотик, идентичный природному — продукту жизнедеятельности *Streptomyces venezuelae*, в промышленных масштабах получаемый путем химического синтеза.

Фармакологическое действие. Бактериостатический антибиотик широкого спектра действия, нарушает процесс синтеза белка в микробной клетке (обладая жирорастворимостью, проникает через клеточную мембрану бактерий и обратимо связывается с субъединицей 50S бактериальных рибосом, в которых задерживается перемещение аминокислот к растущим пептидным цепям, что ведет к нарушению синтеза белка). Эффективен в отношении штаммов бактерий, устойчивых к пенициллину, тетрациклину, сульфаниламидам.

Активен в отношении *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, некоторых видов *Enterobacter* и *Neisseria*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus hemolyticus*), *Moraxella lacunata*, риккетсий и микоплазм.

Неэффективен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Фармакокинетика. При инстиляции препарата в глаз создает достаточные концентрации в водянистой влаге глаза, частично попадает в системный кровоток.

Показания. Бактериальные инфекции глаза, вызванные чувствительной микрофлорой: конъюнктивит, кератит, блефарит, блефароконъюнктивит, кератоконъюнктивит, нейтропаралитический кератит при наличии вторичной бактериальной инфекции.

Противопоказания. Гиперчувствительность, угнетение костномозгового кроветворения, острая интермиттирующая порфирия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, печеночная и/или почечная недостаточность.

С осторожностью. Заболевания кожи (псориаз, экзема, грибковые поражения), беременность, период лактации, период новорожденности (до 4 нед) и ранний детский возраст, у пациентов, получавших ранее лечение цитостатическими ЛС или лучевую терапию.

Режим дозирования. Местно, 0.25 % водный раствор — по 1-2 кап в конъюнктивальный мешок каждые 1-4 ч (конъюнктивальный мешок обычно вмещает лишь 1 кап); линимент глазной 1 % (примерно 1 см) — закладывают за веко каждые 3 ч.

Побочные эффекты. Местные аллергические реакции.

Взаимодействие. Одновременное назначение с ЛС, угнетающими кроветворение (сульфаниламиды, цитостатики), влияющими на обмен веществ в печени; с лучевой терапией увеличивает риск развития побочного действия.

При одновременном применении с эритромицином, клиндамицином, линкомицином отмечается взаимное ослабление действия за счет того, что хлорамфеникол может препятствовать их связыванию с субъединицей 50S бактериальных рибосом.

Снижает антибактериальный эффект пенициллинов и цефалоспоринов.

Особые указания. Имеются отдельные сведения о развитии гипоплазии костного мозга после применения офтальмологических форм

(в процессе лечения необходим систематический контроль картины периферической крови).

☞ ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Фарм. группа: антибиотик.

Синонимы: Левовинизоль; Левомецетин; Левомецетин-Акри; Синтомицин; Синтомицин-Русфар.

Формы выпуска. *Наружно:* аэрозоль для наружного применения, линимент 1; 2.5; 5; 10 %, раствор для наружного применения 0.25; 1; 3; 5 %, раствор для наружного применения 0.25; 1; 3; 5 %.

Химическое название. [R-(R*,R*)]-2,2-Дихлор-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]ацетамид.

Характеристика. Синтетический антибиотик, идентичный природному — продукту жизнедеятельности *Streptomyces venezuelae*, в промышленных масштабах получаемый путем химического синтеза.

Фармакологическое действие. Бактериостатический антибиотик широкого спектра действия, нарушает процесс синтеза белка в микробной клетке (обладая хорошей липофильностью, проникает через клеточную мембрану бактерий и обратимо связывается с субъединицей 50S бактериальных рибосом, в которых задерживается перемещение аминокислот к растущим пептидным цепям, что ведет к нарушению синтеза белка).

Активен в отношении большинства штаммов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, устойчивых к пенициллину, тетрациклинам, сульфаниламидам; способствует очищению и заживлению ожоговых гнойных ран и трофических язв, ускоряет эпителизацию.

Фармакокинетика. Степень системного действия после применения препарата на кожу неизвестна.

Показания. Бактериальные инфекции кожи, вызванные чувствительными микроорганизмами, в т. ч. инфицированные ожоги (поверхностные и отграниченные глубокие), пролежни, трофические язвы, раны (II фаза раневого процесса: отсутствие гноя, некротических тканей — для линимента, лишеного осмотической активности), фурункулы, трещины сосков у кормящих женщин.

Противопоказания. Гиперчувствительность, угнетение костномозгового кроветворения, острая интермиттирующая порфирия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, печеночная и/или почечная недостаточность, заболелания кожи (псориаз, экзема, грибковые поражения), обширные гранулирующие раны (аэрозоль).

С осторожностью. Беременность, период новорожденности (до 4 нед) и ранний детский возраст, у пациентов, получавших ранее лечение цитостатическими ЛС или лучевую терапию.

Режим дозирования. Местно в виде спиртовых растворов и в виде 5-10 % линимента наносят на пораженную поверхность несколько раз в сутки.

При трещинах сосков у рожениц: после каждого кормления соски обрабатывают 0.25 % раствором нашатырного спирта, на трещину накладывают густой слой мази на стерильной салфетке (предупреждает развитие маститов). Длительность лечения — 2-5 дней.

Аэрозоль — перед употреблением следует снять с баллона колпачок. Держа баллон вертикально, нажать на распылительную головку и в течение 1-3 с с расстояния 20-30 см от пораженной поверхности

распылять на нее препарат 2-3 раза в неделю. В тяжелых случаях — ежедневно или 2 раза в сутки.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: кожная сыпь, ангионевротический отек.

Со стороны органов кроветворения: редко — ретикулоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, эритропения, апластическая анемия, агранулоцитоз.

Взаимодействие. При одновременном применении с эритромицином, клиндамицином, линкомицином отмечается взаимное ослабление действия за счет того, что хлорамфеникол может препятствовать их связыванию с субъединицей 50S бактериальных рибосом.

Снижает антибактериальный эффект пенициллинов и цефалоспоринов.

Особые указания. В процессе лечения необходим систематический контроль картины периферической крови.

Неблагоприятных воздействий на плод во время беременности и при грудном вскармливании не выявлено. Во время лечения препаратом трещин сосков у рожениц не требуется прекращения кормления.

Детям первых 4 нед жизни назначают только по жизненным показаниям и только парентерально.

При одновременном приеме этанола возможно развитие дисульфирамоподобных реакций (гиперемия кожных покровов, тахикардия, тошнота, рвота, рефлекторный кашель, судороги).

☞ ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Фарм. группа: антибиотик.

Синонимы: Левомецетин; Левомецетин-КМП; Левомецетин-Русфар; Левомецетин-УБФ; Левомецетина натрия сукцинат; Левомецетина сукцинат.

Формы выпуска. *Внутрь:* капсулы 0.5 г, 100, 250 мг, таблетки 0.5 г, 250 мг, таблетки покрытые оболочкой 250 мг, таблетки пролонгированного действия 0.65 г;

Парентерально: порошок для приготовления раствора для инъекций 0.5, 1 г.

Химическое название. [R-(R*,R*)]-2,2-Дихлор-N-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил)этил]ацетамид.

Характеристика. Синтетический антибиотик, идентичный природному — продукту жизнедеятельности *Streptomyces venezuelae*, в промышленных масштабах получаемый путем химического синтеза.

Фармакологическое действие. Бактериостатический антибиотик широкого спектра действия, нарушает процесс синтеза белка в микробной клетке на стадии переноса аминокислот т-РНК на рибосомы. Эффективен в отношении штаммов бактерий, устойчивых к пенициллину, тетрациклам, сульфониламидам.

Активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, возбудителей гнойных, кишечных инфекций, менингококковой инфекции: *Escherichia coli*, *Shigella dysenteria*, *Shigella flexneri spp.*, *Shigella boydii spp.*, *Shigella sonnei*, *Salmonella spp.* (в т. ч. *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*), *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, ряда штаммов *Proteus spp.*, *Burkholderia pseudomallei*, *Rickettsia spp.*, *Treponema spp.*, *Leptospira spp.*, *Chlamydia spp.* (в т. ч. *Chlamydia trachomatis*), *Coxiella burnetii*, *Ehrlichia canis*, *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Не действует на кислотоустойчивые бактерии (в т. ч. *Mycobacterium tuberculosis*), анаэробы, устойчивые к метициллину штаммы стафилококков, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, индолположительные штаммы *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa spp.*, простейшие и грибы.

Устойчивость микроорганизмов развивается медленно.

Фармакокинетика. Абсорбция — 90 % (быстрая и почти полная). Биодоступность — 80 % после приема внутрь и 70 % — после в/м введения. Связь с белками плазмы — 50-60 %, у недоношенных новорожденных — 32 %. $T_{C_{max}}$ после перорального приема — 1-3 ч, после в/в введения — 1-1.5 ч. Объем распределения — 0.6-1 л/кг. Терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение 4-5 ч после приема, при применении в таблетках с продленным действием — в течение 12 ч.

Хорошо проникает в жидкости и ткани организма. Наибольшие его концентрации создаются в печени и почках. В желчи обнаруживается до 30 % от введенной дозы. C_{max} в СМЖ определяется через 4-5 ч после однократного введения внутрь и может достигать при отсутствии воспаления мозговых оболочек 21-50 % от C_{max} в плазме и 45-89 % — при наличии воспаления мозговых оболочек. Проходит через плацентарный барьер, концентрации в сыворотке крови плода могут составлять 30-80 % от таковой в крови матери. Проникает в грудное молоко.

Основное количество (90 %) метаболизируется в печени. В кишечнике под влиянием кишечных бактерий гидролизуетсся с образованием неактивных метаболитов.

Выводится в течение 4 ч почками — 90 % (путем клубочковой фильтрации) — 5-10 % в неизмененном виде, путем канальцевой секреции в виде неактивных метаболитов — 80 %), через кишечник — 1-3 %. $T_{1/2}$ у взрослых — 1.5-3.5 ч, при нарушении функции почек — 3-11 ч. $T_{1/2}$ у детей от 1 мес до 16 лет — 3-6.5 ч, у новорожденных от 1 до 2 дней — 24 ч и более (особенно варьирует у детей с малой массой тела при рождении), 10-16 дней — 10 ч. Слабо выводится в ходе гемодиализа.

Показания. Заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами, в т. ч. абсцесс мозга, брюшной тиф, паратиф, сальмонеллез (главным образом генерализованные формы), дизентерия, бруцеллез, туляремия, лихорадка Ку, менингококковая инфекция, риккетсиозы (в т. ч. сыпной тиф, трахома, пятнистая лихорадка Скалистых гор), паховая лимфогранулема, хламидиозы, иерсиниозы, эрлихиоз, инфекции мочевыводящих путей, гнойная раневая инфекция, пневмония, гнойный перитонит, инфекции желчевыводящих путей, гнойный отит.

Противопоказания. Гиперчувствительность, угнетение костномозгового кроветворения, острая интермиттирующая порфирия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, печеночная и/или почечная недостаточность, беременность, период лактации.

С осторожностью. Период новорожденности (до 4 нед) и ранний детский возраст.

Режим дозирования. В/м, в/в или внутрь (за 30 мин до еды, а при развитии тошноты и рвоты — через 1 ч после еды), таблетки с продленным действием — 2 раза в сутки, остальные виды таблеток и капсулы — 3-4 раза в сутки.

Разовая доза для взрослых — 0.25-0.5 г, суточная — 2 г. При тяжелых формах инфекций (в т. ч. при брюшном тифе, перитоните) в условиях стационара возможно повышение дозы до 3-4 г/сут.

При невозможности применения внутрь (упорная рвота) назначают ректально, 4 раза в день в дозе, превышающей в 1.5 раза дозу, показанную данному больному для приема внутрь.

Детям назначают под контролем концентрации препарата в сыворотке крови в зависимости от возраста: недоношенным и доношенным новорожденным в возрасте до 2 нед — внутрь или в/в, по 6.25 мг/кг (основание) каждые 6 ч; грудным детям 2 нед и старше — внутрь, по 12.5 мг/кг (основание) каждые 6 ч или по 25 мг/кг (основание) каждые 12 ч, при тяжелом течении инфекций (бактериемия, менингит) — до 75-100 мг/кг(основание)/сут.

Средняя продолжительность лечения — 8-10 дней.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: диспепсия, тошнота, рвота (вероятность развития снижается при приеме через 1 ч после еды), диарея, раздражение слизистой оболочки полости рта и зева, дерматит (в т. ч. перианальный — при ректальном применении), дисбактериоз (подавление нормальной микрофлоры).

Со стороны органов кроветворения: ретикулоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, эритроцитопения; редко — апластическая анемия, агранулоцитоз.

Со стороны нервной системы: психомоторные расстройства, депрессия, спутанность сознания, периферический неврит, неврит зрительного нерва, зрительные и слуховые галлюцинации, снижение остроты зрения и слуха, головная боль.

Аллергические реакции: кожная сыпь, ангионевротический отек.

Прочие: вторичная грибковая инфекция, коллапс (у детей до 1 года).

Передозировка. Симптомы: «серый синдром» (кардиоваскулярный синдром) у недоношенных и новорожденных при лечении высокими дозами (причиной развития являются накопление хлорамфеникола, обусловленное незрелостью ферментов печени, и его прямое токсическое действие на миокард) — голубовато-серый цвет кожи, пониженная температура тела, неритмичное дыхание, отсутствие реакций, сердечно-сосудистая недостаточность. Летальность — до 40 %.

Лечение: гемосорбция, симптоматическая терапия.

Взаимодействие. Подавляет ферментную систему цитохрома P-450, поэтому при одновременном применении с фенобарбиталом, фенитоином, непрямыми антикоагулянтами отмечается ослабление метаболизма этих ЛС, замедление выведения и повышение их концентрации в плазме. Снижает антибактериальный эффект пенициллинов и цефалоспоринов. При одновременном применении с эритромицином, клиндамицином, линкомицином отмечается взаимное ослабление действия за счет того, что хлорамфеникол может вытеснять эти ЛС из связанного состояния или препятствовать их связыванию с субъединицей 50S бактериальных рибосом. Одновременное назначение с ЛС, угнетающими кроветворение (сульфаниламиды, цитостатики), влияющими на обмен веществ в печени, с лучевой терапией увеличивает риск развития побочного действия. При назначении с пероральными гипогликемическими ЛС отмечается усиление их действия (за счет подавления метаболизма в печени и повышения их концентрации в плазме).

☒ ХЛОРГЕКСИДИН

Фарм. группа: антисептическое средство; противомикробное и противопротозойное средство.

Синонимы: Асептинол С; Асептинол спрей; Бактерицидный пластырь; Гексикон; Дезихэнд; Пливасепт антисептический крем 1 %; Сенсисепт; Хлоргексидин; Хлоргексидин биглюконат; Хлоргексидина биглюконат.

Формы выпуска. *Наружно:* гель для наружного применения, крем для наружного применения 1 %, пластырь 38×10 мм, 57×16 мм, 72×25 мм, 72×19 мм, 100, 1000, 5000×40 мм, 100, 1000, 5000×60 мм, раствор для наружного применения 0.05; 0.2; 0.5; 1, 5 %;

Вагинально: суппозитории вагинальные 16 мг;

Местно и наружно: концентрат для приготовления раствора для местного и наружного применения 20 %, раствор для местного и наружного применения 0.05 %.

Химическое название. N,N-бис(4-Хлорфенил)-3,12-диимино-2,4,11,13-тетраазатетрадекандиимидамид (и в виде ацетата, дигидрохлорида или ди-D-гликоната).

Фармакологическое действие. Антисептическое и дезинфицирующее средство. В зависимости от используемой концентрации проявляет в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий как бактериостатическое, так и бактерицидное действие. Бактериостатическое действие (как водных, так и спиртовых рабочих растворов) проявляется в концентрации 0.01 % и менее; бактерицидное — в концентрации более 0.01 % при температуре 22 °С и воздействии в течение 1 мин. Фунгицидное действие — при концентрации 0.05 %, температуре 22 °С и воздействии в течение 10 мин.

Вирулицидное действие — проявляется при концентрации 0.01-1 %.

Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий — *Treponema spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas spp.*, *Chlamydia spp.*, *Ureaplasma spp.*

Не действует на кислотоустойчивые формы бактерий, микробные споры, грибы, вирусы. Стабилен, после обработки кожи (рук, операционного поля) сохраняется на ней в некотором количестве, достаточном для проявления бактерицидного эффекта. Сохраняет активность (хотя несколько сниженную) в присутствии крови, гноя, различных секретов и органических веществ.

Крайне редко вызывает аллергические реакции, раздражение кожи и тканей, не оказывает повреждающего действия на предметы, изготовленные из стекла, пластмассы и металлов.

Фармакокинетика. Практически не всасывается из ЖКТ. После случайного проглатывания 300 мг C_{\max} достигается через 30 мин и составляет 0.206 мкг/л. Выводится в основном с каловыми массами (90 %), менее 1 % выделяется почками.

Показания. В качестве лечебно-профилактического средства при различных инфекциях, для антисептической обработки и дезинфекции.

0.05 % и 0.2 % растворы: профилактика инфекций, передаваемых половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, гонорея, сифилис, генитальный герпес — применение не позднее 2 ч после полового акта); обеззараживание кожных покровов (потертости, трещины). Гнойные раны, инфицированные ожоги, бактериальные и грибковые заболевания кожи и слизистых оболочек в стоматологии (по-

лоскания и орошения — гингивит, стоматит, афты, пародонтит, альвеолит), хирургии, урологии, акушерстве и гинекологии. Только 0.2 % раствор — для обработки и санации половых путей в гинекологии при проведении лечебно-диагностических процедур, для дезинфекции съемных протезов.

0.5 % раствор: для обработки ран и ожоговых поверхностей; для обработки инфицированных потертостей и трещин кожи и открытых слизистых оболочек. Для стерилизации медицинского инструментария при температуре 70 °С; дезинфекции рабочих поверхностей приборов (в т. ч. термометров) и оборудования, термическая обработка которых нежелательна.

1 % раствор: дезинфекция термометров, рабочих поверхностей медицинского оборудования и приборов, термическая обработка которых нежелательна, обработка операционного поля и рук хирурга перед операцией, дезинфекция кожи, обработка послеоперационных и ожоговых ран.

5 % концентрат — для приготовления водных, глицериновых и спиртовых растворов с концентрациями от 0.01 % до 1 %.

Послеоперационный уход за больными в отделениях ЛОР и стоматологии (раствор для полоскания и гель для местного применения).

Противопоказания. Гиперчувствительность, дерматиты, аллергические реакции.

С осторожностью. Детский возраст.

Режим дозирования. Хлоргексидин в качестве профилактического и лечебного средства используется наружно и местно. 0.05 %, 0.2 % и 0.5 % водные растворы применяются в виде орошений, полосканий и аппликаций — 5-10 мл раствора наносят на пораженную поверхность кожи или слизистых оболочек с экспозицией 1-3 мин 2-3 раза в сутки (на тампоне или путем орошения).

Обработку медицинского инструмента и рабочих поверхностей проводят чистой губкой, смоченной раствором антисептика, или путем замачивания.

Для профилактики венерических заболеваний хлоргексидина биглюконат эффективен, если он применен не позже 2 ч после полового акта. Содержимое флакона с помощью насадки ввести в мочеиспускательный канал мужчинам (2-3 мл), женщинам (1-2 мл) и во влагалище (5-10 мл) на 2-3 мин. Обработать кожу внутренних поверхностей бедер, лобка, половых органов. После процедуры не мочиться в течение 2 ч.

Комплексное лечение уретритов и уретропростатитов проводят путем впрыскивания в уретру 2-3 мл 0.05 % раствора хлоргексидина биглюконата 1-2 раза в день, курс — 10 дней, процедуры назначают через день.

Интравагинально, 1 суппозиторий 3-4 раза в сутки в течение 7-20 дней, в зависимости от характера заболевания.

Раствор для полоскания и гель для местного применения назначают обычно 2-3 раза в сутки.

Побочные эффекты. Аллергические реакции (кожная сыпь), сухость кожи, зуд, дерматит, липкость кожи рук (в течение 3-5 мин), фотосенсибилизация.

При лечении гингивитов — окрашивание эмали зубов, отложение зубного камня, нарушение вкуса.

Передозировка. Лечение: при случайном попадании внутрь практически не абсорбируется (следует сделать промывание желудка, ис-

пользуя молоко, сырое яйцо, желатин). При необходимости проводится симптоматическая терапия.

Взаимодействие. Применяется в нейтральной среде; при pH 5-8 разница в активности невелика; при pH более 8 выпадает осадок. Применение жесткой воды снижает бактерицидные свойства.

Фармацевтически несовместим с мылом, щелочами и другими анионными соединениями (коллоиды, гуммиарабик, карбоксиметилцеллюлоза).

Совместим с ЛС, содержащими катионную группу (бензалкония хлорид, цетримония бромид).

Повышает чувствительность бактерий к хлорамфениколу, канамицину, неомицину, цефалоспорином.

Этанол усиливает эффективность препарата.

Особые указания. У пациентов с открытой ЧМТ, повреждениями спинного мозга, перфорацией барабанной перепонки следует избегать попадания на поверхность головного мозга, мозговых оболочек и в полость внутреннего уха.

В случае попадания на слизистые оболочки глаза их следует быстро и тщательно промыть водой.

Попадание гипохлоритных отбеливающих веществ на ткани, которые ранее находились в контакте с содержащими хлоргексидин препаратами, может способствовать появлению на них коричневых пятен.

Бактерицидное действие усиливается с повышением температуры. При температуре выше 100 °С препарат частично разлагается.

Не рекомендуется одновременное применение с йодом.

▣ ХЛОРНИТРОФЕНОЛ

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Нитрофунгин; Нихлоргин; Нихлофен.

Формы выпуска. *Наружно:* раствор для наружного применения 1 %, раствор для наружного применения 1 %.

Химическое название. 2-Хлор-4-нитрофенол.

Фармакологическое действие. Противогрибковое средство. При концентрации раствора 0.0001 % подавляет рост *Microsporum canis*, *Trichophyton gypseum*; при концентрации 0.0007 % подавляет рост *Candida albicans*; при повышении содержания активного вещества до 0.003 % проявляет фунгицидное действие. При более высокой концентрации оказывает антибактериальное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Показания. Грибковые поражения кожи: руброфития, паховая эпидермофития, микозы стоп, трихофития, микроспория, кандидоз кожи.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Наружно. Раствор наносят на пораженные участки кожи 2-3 раза в день. Лечение продолжают до исчезновения клинических проявлений заболевания. Для предупреждения рецидива продолжают применять 1-2 раза в день еще в течение 4-6 нед.

Побочные эффекты. Местнораздражающее действие, фотодерматит, аллергические реакции.

Особые указания. В случае выраженного раздражающего действия при ежедневном применении можно использовать раствор, разбав-

ленный водой (1:1). Участки кожи, обработанные препаратом, не следует подвергать воздействию солнечных лучей.

☞ ХЛОРОХИН

Фарм. группа: противомалярийное средство.

Синонимы: Делагил; Хингамин.

Формы выпуска. *Внутрь*: таблетки 250 мг.

Химическое название. N4-(7-Хлор-4-хинолинил)-N',N'-диэтил-1,4-пентандиамин (в виде фосфата, гидрохлорида или сульфата).

Фармакологическое действие. Противопротозойное средство, оказывает также иммунодепрессивное и противовоспалительное действие. Вызывает гибель бесполой эритроцитарных форм всех видов плазмодиев. Оказывает гаметоцидное действие, за исключением *Plasmodium falciparum* (проявляет антигаметоцидное действие). За счет торможения синтеза нуклеиновых кислот обладает умеренно выраженным иммунодепрессивным и неспецифическим противовоспалительным действием.

Фармакокинетика. После приема внутрь быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} достигается через 2-6 ч. На 55 % связывается с альбуминами плазмы. Быстро распространяется по органам и тканям организма (печень, почки, селезенка, легкие). Легко проникает через ГЭБ и плаценту.

Метаболизируется в небольшом количестве (25 %). Выводится почками (70 % — в неизменном виде) медленно. $T_{1/2}$ — 1-2 мес.

При почечной недостаточности может кумулировать. При кислой реакции мочи скорость элиминации повышается, при щелочной — увеличивается.

Показания. Малярия (профилактика и лечение всех видов), внекишечный амебиаз, амёбный абсцесс печени, СКВ (хроническая и подострая формы), ревматоидный артрит, склеродермия, фотодерматоз, поздняя кожная порфирия.

Противопоказания. Гиперчувствительность, печеночная и/или почечная недостаточность, угнетение костномозгового кроветворения, тяжелые нарушения ритма, псориатический артрит, нейтропения, порфиринурия, беременность.

С осторожностью. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ретинопатия, эпилепсия.

Режим дозирования. Внутрь, для профилактики малярии — по 0.5 г в первую неделю 2 раза, затем 1 раз всегда в один и тот же день недели. Лечение малярии проводят по следующей схеме: 1 день однократно 1 г, через 6-8 ч — 0.5 г, на 2 и 3 день лечения — по 0.75 г ежедневно в 1 прием. При необходимости — в/в капельно.

При амебиазе — по 0.5 г 3 раза в день в течение 7 дней, затем — по 0.25 г 3 раза в день в течение еще 7 дней, в дальнейшем — по 0.75 г 2 раза в неделю в течение 2-6 мес.

При ревматоидном артрите — по 0.25 г 2 раза в день в течение 7 дней, затем — по 0.25 г ежедневно в течение 12 мес.

При СКВ — ежедневно по 0.25-0.5 г.

При фотодерматозе — по 0.25 г ежедневно в течение 1 нед, затем — по 0.5-0.75 г еженедельно (в/в капельно или в/м, по 10-20 мл 5 % раствора).

Для лечения детей применяют микстуру. Детям до 1 года в первый день — 0.05 г, во 2-й и 3-й дни — 0.025 г. Детям от 1 года до 6 лет — в 1-й день 0.125 г, во 2-3-й дни — 0.05 г. Детям 6-10 лет — в 1-й день

0.25 г, во 2-3-й дни — 0.125 г. Детям в возрасте 10-15 лет — в 1-й день 0.5 г, во 2-3-й дни — 0.25 г. При внеклеточном амебиазе детям — в суточной дозе 6 мг/кг; после 2 нед лечения дозу уменьшают в 2 раза.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, нарушения сна, психозы, эпилептические припадки.

Со стороны ССС: поражение миокарда с изменениями на ЭКГ, снижение АД.

Со стороны органов чувств: при длительном применении — помутнение роговицы, поражение сетчатки, нарушение зрения, звон в ушах. Аллергические реакции: дерматит, фотосенсибилизация.

Прочие: миалгия, лейкопения, изменение цвета кожи и волос.

Передозировка. Симптомы: рвота, нарушение сознания, расстройство зрения, судороги, коллапс, угнетение дыхательного центра, вплоть до смертельного исхода (в течение 2 ч с момента угнетения дыхания).

Лечение: промывание желудка, прием внутрь активированного угля в дозе, в 5 раз превышающей предполагаемую дозу хлорохина; вызов рвоты, перитонеальный диализ, плазмаферез.

Взаимодействие. Совместное назначение с фенилбутазоном, препаратами Au, пеницилламином, цитостатиками, левамизолом увеличивает вероятность аплазии костного мозга и поражения кожи.

Антациды нарушают абсорбцию, циметидин повышает концентрацию в крови.

Сочетание с другими противомаларийными ЛС может сопровождаться антагонистическим эффектом.

При сочетании с ГКС увеличивается риск развития миопатии и КМП, с ингибиторами MAO — повышается токсичность, с этанолом — гепатотоксичность, с сердечными гликозидами — нарастает гликозидная интоксикация.

Особые указания. В период лечения необходимо проведение систематических осмотров окулиста и общих анализов крови.

☞ ХЛОРХИНАЛЬДОЛ

Фарм. группа: противомикробное и противопротозойное средство — оксихинолин.

Синонимы: Хлорхинальдин; Хлорхинальдол.

Формы выпуска. *Вагинально:* таблетки вагинальные 200 мг;

Внутрь: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 0.5 г, таблетки покрытые оболочкой 30, 100 мг.

Химическое название. 5,7-Дихлор-2-метил-8-хинолинол.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство, оказывает также противогрибковое и антипротозойное действие. По химической структуре и механизму действия близок к энтеросептолу. Активен в отношении грамположительных и некоторых грамотрицательных бактерий. Действует бактерицидно.

Показания. Кишечные инфекции: дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции (вызванные стафилококками, энтеробактериями), энтероколит, гастроэнтероколит; дисбактериоз кишечника; вагинит, трихомониаз.

Противопоказания. Гиперчувствительность, аллергические реакции в анамнезе, печеночная и/или почечная недостаточность; пора-

жения зрительного и периферических нервов, беременность, лактация.

Режим дозирования. Местно, 200 мг вводят глубоко во влагалище перед сном в течение 7 дней.

Внутрь, после еды. Взрослым назначают по 0.2-0.6 г 3 раза в день; в легких случаях — по 0.1 г 3 раза в день. При тяжелом течении инфекций (амебная дизентерия) максимальная суточная доза — 1.2 г.

Детям назначают в суточной дозе 0.005-0.01 г/кг, максимальная суточная доза — 0.015 г/кг в 3 приема.

Разовая и суточная доза для детей: 1-2 лет — 0.03 г и 0.09-0.12 г; 3-6 лет — 0.03-0.06 г и 0.15-0.18 г; 7-10 лет — 0.06-0.09 и 0.18-0.27 г соответственно.

Курс лечения — 3-5 дней. Максимальная продолжительность непрерывного лечения — 7 дней.

Для лечения детей младшего возраста из гранул готовят суспензию. Пакет, содержащий 0.03 или 0.06 г активного вещества, размешивают с 10 или 20 мл кипяченой воды соответственно. В 1 мл суспензии содержится 0.003 г хлорхинальдола. Суспензию, приготовленную из гранул, назначают детям в разовой и суточной дозе: до 3 мес — 5 мл и 15-20 мл; 4-10 мес — 10 мл и 20-30 мл; 1-2 лет — 10 мл и 30-40 мл; 3-5 лет — 10-20 мл и 40-60 мл соответственно.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, боль в животе, сердцебиение, аллергические реакции (кожные высыпания, зуд, лихорадка), головная боль, периферическая невралгия, миелопатия, повреждение зрительного нерва. При вагинальном применении — жжение, зуд (исчезают после прекращения лечения).

Особые указания. Во время лечения не следует применять соли металлов и йод.

Снижает эффект инсулина и пероральных гипогликемических ЛС.

▣ ЦЕФАЗОЛИН

Фарм. группа: антибиотик-цефалоспорин.

Синонимы: Золин; Золфин; Интразолин; Ифизол; Кефзол; Лизолин; Нацеф; Оризолин; Рефлин; Тотациф; Цезолин; Цефазолин; Цефазолин «Биохеми»; Цефазолин Ватхэм; Цефазолин-АКОС; Цефазолин-КМП; Цефазолин-Тева; Цефазолина натриевая соль; Цефамезин; Цефезол.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0.5; 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 0.5; 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0.5; 1 г, 125, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0.5; 1 г, порошок для приготовления раствора для инъекций 0.5; 1 г, 250 мг.

Химическое название. (6R-транс)-3-[[5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-тио]Метил-8-оксо-7-[(1H-тетразол-1-илацетил)амино]-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]-окт-2-ен-2-карбоновая кислота (в виде натриевой соли).

Фармакологическое действие. Цефалоспориновый антибиотик I поколения для парентерального применения. Действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Имеет широкий спектр действия, активен в отношении грамположительных [*Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* (не продуцирующие и продуцирующие пенициллиназу; в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Coryne-*

bacterium diphtheriae, *Bacillus anthracis*] и грамотрицательных (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Treponema spp.*, *Leptospira spp.*) микроорганизмов. Активен в отношении *Haemophilus influenzae*, некоторых штаммов *Enterobacter* у *Enterococcus*.

Неэффективен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, индолположительных штаммов *Proteus spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Serratia spp.*, анаэробных микроорганизмов, метициллинустойчивых штаммов *Staphylococcus spp.*

Фармакокинетика. TC_{max} при в/м введении в дозе 0.5 и 1 г соответственно — 2 и 1 ч; C_{max} — 38 и 64 мкг/мл; после в/в введения TC_{max} — в конце инфузии, после в/в введения 1 г C_{max} — 180 мкг/мл. Проникает в суставы, ткани сердца и сосудов, в брюшную полость, почки и мочевыводящие пути, плаценту, среднее ухо, дыхательные пути, кожу и мягкие ткани. В небольших количествах выделяется с грудным молоком. Концентрация в ткани желчного пузыря и желчи значительно выше, чем в сыворотке крови. При обструкции желчного пузыря концентрация в желчи меньше, чем в плазме. Объем распределения — 0.12 л/кг. Связь с белками плазмы — 85 %. $T_{1/2}$ при в/м введении — 1.8 ч, при в/в введении — 2 ч. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ — 20-40 ч.

Выводится преимущественно почками в неизмененном виде: в течение первых 6 ч — 60-90 %, через 24 ч — 70-95 %. После в/м введения в дозах 0.5 и 1 г C_{max} в моче 1 и 4 мг/мл соответственно.

Показания. Бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов (в т. ч. средний отит), мочевыводящих и желчевыводящих путей, органов малого таза (в т. ч. гонорея), кожи и мягких тканей, костей и суставов (в т. ч. остеомиелит), эндокардит, сепсис, перитонит, мастит, раневые, ожоговые и послеоперационные инфекции, сифилис.

Профилактика хирургических инфекций в пред- и послеоперационном периоде.

Противопоказания. Гиперчувствительность, младенческий возраст (до 1 мес).

С осторожностью. Почечная недостаточность, заболевания кишечника (в т. ч. колит в анамнезе).

Режим дозирования. В/м, в/в (струйно и капельно). Средняя суточная доза для взрослых — 1-4 г; кратность введения — 3-4 раза в сутки. Максимальная суточная доза — 6 г. Средняя продолжительность лечения составляет 7-10 дней.

Для профилактики послеоперационной инфекции — в/в, 1 г за 0.5-1 ч до операции, 0.5-1 г — во время операции и по 0.5-1 г — каждые 8 ч в течение первых суток после операции.

Больным с нарушениями функции почек требуется изменение режима дозирования в соответствии со значениями КК: при КК 55 мл/мин и более или при концентрации креатинина в плазме 1.5 мг% и менее можно вводить полную дозу; при КК 54-35 мл/мин или концентрации креатинина в плазме 3-1.6 мг% можно вводить полную дозу, но интервалы между инъекциями необходимо увеличить до 8 ч; при КК 34-11 мл/мин или концентрации креатинина в плазме 4.5-3.1 мг% — $1/2$ дозы с интервалами 12 ч; при КК 10 мл/мин и менее или при концентрации креатинина в плазме 4.6 мг% и более — $1/2$ обычной дозы каждые 18-24 ч. Все рекомендуемые дозы вводят после начальной дозы 0.5 г.

Детям 1 мес и старше — 25-50 мг/кг/сут; при тяжелом течении инфекции доза может быть увеличена до 100 мг/кг/сут. Кратность введения — 3-4 раза в сутки. У детей с нарушениями функции почек коррекцию режима дозирования проводят в зависимости от значений КК: при КК 70-40 мл/мин — 60 % от средней суточной дозы и вводят каждые 12 ч; при КК 40-20 мл/мин — 25 % средней суточной дозы с интервалом в 12 ч; при КК 5-20 мл/мин — 10 % средней суточной дозы каждые 24 ч. Все рекомендуемые дозы вводят после начальной «ударной» дозы.

Приготовление растворов для инъекций и инфузий: 0.5 г препарата растворяют в 2 мл воды для инъекций, 1 г — в 4 мл воды для инъекций. Для в/в болюсного введения полученный раствор разводят 5 мл воды для инъекций, затем вводят медленно, в течение 3-5 мин. Для в/в капельного введения препарат разводят 50-100 мл 5 % или 10 % раствора декстрозы, 0.9 % раствора NaCl, раствора Рингера, 5 % раствора натрия гидрокарбоната.

Во время разведения флаконы необходимо энергично встряхивать до полного растворения.

Перед использованием препарата раствор в пластиковых контейнерах размораживают при комнатной температуре (нагревание не допускается) и перемешивают. Если обнаружены нерастворенные частицы или произошла разгерметизация контейнера, раствор использовать нельзя.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: гипертермия, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд, бронхоспазм, эозинофилия, ангионевротический отек, артралгия, анафилактический шок, мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона).

Со стороны нервной системы: судороги.

Со стороны мочевыделительной системы: у больных с заболеваниями почек при лечении большими дозами (6 г) — нарушение функции почек (в этих случаях дозу снижают и лечение проводят под контролем динамики концентрации азота мочевины и креатинина в крови).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, псевдомембранозный энтероколит, редко — холестагическая желтуха, гепатит.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, гемолитическая анемия.

При длительном лечении — дисбактериоз, суперинфекция, вызываемая устойчивыми к антибиотикам штаммами, кандидамикоз (в т. ч. кандидозный стоматит).

Лабораторные показатели: положительная реакция Кумбса, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гиперкреатининемия, увеличение протромбинового времени.

Местные реакции: при в/м введении — болезненность (в месте введения), при в/в введении — флебит.

Взаимодействие. Не рекомендуется одновременный прием с антикоагулянтами и диуретиками. При одновременном применении цефазолина и «петлевых диуретиков» происходит блокада его канальцевой секреции.

Аминогликозиды увеличивают риск развития поражения почек. Фармацевтически несовместим с аминогликозидами (взаимная инактивация).

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, увеличивают концентрацию в крови, замедляют выведение и повышают риск развития токсических реакций.

Особые указания. Пациенты, имевшие в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, карбапенемы, могут иметь повышенную чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам.

Во время лечения цефазолином возможно получение положительных прямой и непрямой проб Кумбса, а также ложноположительной реакции мочи на сахар.

При назначении препарата возможно обострение заболеваний ЖКТ, особенно колита.

При размораживании раствор сохраняет стабильность в течение 10 дней при хранении в холодильнике (5 °С) или 48 ч — при комнатной температуре.

Безопасность применения у недоношенных детей и детей первого года жизни не установлена.

▣ ЦЕФАКЛОР

Фарм. группа: антибиотик-цефалоспорин.

Синонимы: Верцеф; Цеклор; Цефаклор Стада.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 125, 250 мг/5 мл, капсулы 0.5 г, 250 мг, таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой 375 мг.

Химическое название. [6R-[бальфа,7бета(R*)]]-7-[(Аминофенил-ацетил)амино]-3-[[хлор-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбонная кислота (в виде моногидрата).

Фармакологическое действие. Цефалоспориновый антибиотик II поколения. Действует бактерицидно (нарушает синтез клеточной стенки бактерий). Имеет широкий спектр действия, устойчив к действию β-лактамаз.

Высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, включая ампициллиноустойчивые и продуцирующий β-лактамазу штаммы, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Citrobacter spp.*).

Активен также в отношении грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*).

Неактивен в отношении анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*), различных видов *Pseudomonas spp.*, большинства штаммов *Enterococcus spp.*, многих штаммов *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus spp.* (метициллиноустойчивые штаммы) и *Listeria monocytogenes*, *Acinetobacter calcoaceticus*, индолпозитивных штаммов *Proteus*, *Serratia spp.*

Фармакокинетика. После приема внутрь натошак быстро и практически полностью всасывается. Биодоступность — 95 %. TC_{max} после однократного приема капсул, суспензии в дозе 250, 500 и 1000 мг — 0.5-1 ч и составляет 7, 13 и 23 мг/л соответственно. TC_{max} при приеме в таблетках с регулируемым высвобождением — 2.5-2.7 ч. Связь с белками плазмы — 25 %. Объем распределения — 0.35 л/кг. Небольшое количество обнаруживается в грудном молоке.

Не метаболизируется.

$T_{1/2}$ — 0.6-0.9 ч, у больных с нарушением выделительной функции почек — 2.3-2.8 ч.

Выводится почками (60-85 % в неизмененном виде в течение 8 ч).

Показания. Бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов (в т. ч. средний отит), мочеполовых путей (в т. ч. гонорея), кожи и мягких тканей, костей и суставов (в т. ч. остеомиелит), эндометрит, сепсис.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим β -лактамам антибиотикам).

С осторожностью. ХПН, лейкопения, геморрагический синдром, беременность, период лактации, грудной возраст (до 1 мес).

Режим дозирования. Внутрь. Взрослым и подросткам — по 0.25-0.5 г 3 раза в день; при гонорее — 3 г однократно. При необходимости доза может быть увеличена до 4 г/сут.

Детям до 1 мес — доза не определена, 1 мес и старше — по 6.7-13.4 мг/кг каждые 8 ч или по 10-20 мг/кг/сут каждые 12 ч. Максимальная суточная доза — 40 мг/кг, но не выше 1-1.5 г/сут. Маленьким детям желательно назначать в виде суспензии.

Таблетки ретард необходимо принимать вместе с пищей или в течение 1 ч после еды.

Средняя продолжительность лечения — 7-10 дней.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд кожи, зуд в области половых органов, крапивница, эозинофилия, артралгия, одышка, ангионевротический отек, конъюнктивит, обморочные состояния, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилаксия.

Со стороны нервной системы: возбуждение, тревожность, бессонница, головокружение, парестезии, двигательное возбуждение, спутанность сознания, галлюцинации, астения.

Со стороны мочеполовой системы: вагинит.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, дизурия, никтурия.

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, запоры, диспепсия (диарея, тошнота, рвота), псевдомембранозный энтероколит, боль в животе, гепатит, холестатическая желтуха.

Со стороны органов кроветворения: гипопластическая анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, кровотечения.

Лабораторные показатели: гиперазотемия, повышение концентрации мочевины, гиперкреатининемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гипербилирубинемия.

Прочие: кандидамикоз, суперинфекция, повышенное потоотделение.

Передозировка. Симптомы: тошнота, рвота, диарея.

Лечение: активированный уголь для снижения степени абсорбции препарата из ЖКТ, защита дыхательных путей больного, обеспечение необходимой вентиляции и перфузии, контроль и поддержание на необходимом уровне газов крови, сывороточных электролитов.

Взаимодействие. Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов.

Усиливает (взаимно) нефротоксичность аминогликозидов, полимиксинов, фенилбутазона.

Антибактериальный эффект повышают аминогликозиды, метронидазол, полимиксины, рифампицин, ослабляют — хлорамфеникол, тетрациклины.

Антациды, содержащие Mg^{2+} или Al^{3+} гидроксид, замедляют всасывание таблеток ретард.

H₂-гистаминоблокаторы не оказывают влияния на скорость и степень всасывания.

Блокаторы канальцевой секреции задерживают выведение цефаклора почками.

Особые указания. Пациенты, имевшие в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, могут иметь повышенную чувствительность к другим β-лактамым антибиотикам.

При назначении во время беременности следует сопоставить потенциальную пользу для матери и риск для плода.

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Во время лечения возможна ложноположительная прямая реакция Кумбса и ложноположительная реакция мочи на глюкозу.

▣ ЦЕФАЛЕКСИН

Фарм. группа: антибиотик-цефалоспорин.

Синонимы: Оспенекс; Споридекс; Цефаклен; Цефалексин; Цефалексин-АКОС; Цефалексин-ПНИТИА; Цефалексин-Тева; Цефалексин-Ферейн; Цефалексина натриевая соль.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 125, 250 мг/5 мл, капсулы 0.5 г, 250 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 2.5 г, 25 мг/мл, таблетки покрытые оболочкой 0.5, 1 г, 250 мг;

Парентерально: порошок для приготовления раствора для инъекций 0.5, 1 г.

Химическое название. [6R-[6альфа,7бета(R*)]]-7-[(аминофенил-ацетил)амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-карбоновая кислота (и в виде моногидрата).

Фармакологическое действие. Цефалоспориновый антибиотик I поколения. Действует бактерицидно, нарушает синтез клеточной стенки микроорганизмов. Достаточно устойчив к пенициллиназам грамположительных микроорганизмов, разрушается β-лактамазами грамотрицательных микроорганизмов.

Широкий спектр действия: активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.*, не продуцирующих и продуцирующих пенициллиназу, *Staphylococcus epidermidis* (пенициллиноустойчивые штаммы); *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*), *Corynebacterium diphtheriae*; *Clostridium spp.*, *Bacillus anthracis*, *Actinomyces israelii*; грамотрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (в т. ч. *Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella*), *Proteus mirabilis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Treponema spp.*

Не действует на *Pseudomonas aeruginosa*, псевдомонады других видов, *Proteus spp.* (индолположительные штаммы), *Mycobacterium tuberculosis*, анаэробные микроорганизмы, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Aeromonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, метициллиноустойчивые штаммы стафилококков.

Фармакокинетика. Абсорбция — 90 %, кислотоустойчив, прием пищи замедляет абсорбцию, но не влияет на ее полноту. Биодоступность — 95 %. ТC_{max} — 1-2 ч. После приема внутрь в дозах 250 мг, 500 мг и 1 г C_{max} — 9, 18 и 32 мкг/мл соответственно. Распределяется относительно равномерно в различных тканях и жидкостях организма: легких, слизистой оболочке бронхов, печени, сердце, почках. Не

проходит ГЭБ, проникает через плаценту, в небольшом количестве выделяется с грудным молоком. Объем распределения — 0.26 л/кг. Связь с белками плазмы — 5-15%. $T_{1/2}$ — 0.9-1.5 ч. 90% выводится почками в неизменном виде ($2/3$ — путем гломерулярной фильтрации, $1/3$ — путем канальцевой секреции); с желчью — 0.5%. Общий клиренс — 380 мл/мин, почечный клиренс — 210 мл/мин. C_{max} в моче после приема внутрь в дозах 250 мг, 500 мг, 1 г — 1; 2.2; 5 мг/мл соответственно.

При нарушении функции почек концентрация в крови увеличивается, а время выведения удлиняется; $T_{1/2}$ — 20-40 ч.

Показания. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей (бронхит, острая пневмония и обострение хронической пневмонии, эмпиема и абсцесс легких);

мочеполовой системы (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит, эпидидимит, эндометрит, гонорея, вульвовагинит и др.);

ЛОР-органов (фарингит, средний отит, синусит, ангина и др.);

кожи и мягких тканей (фурункулез, абсцесс, флегмона, пиодермия, лимфаденит, лимфангит и др.);

костей и суставов (в т. ч. остеомиелит).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим β -лактамам антибиотикам).

С осторожностью. Почечная недостаточность, псевдомембранозный колит (в анамнезе), беременность, период лактации, грудной возраст (до 6 мес).

Режим дозирования. Внутрь, за 30-60 мин до еды, запивая водой. В средней дозе для взрослых — по 0.25-0.5 г каждые 6 ч. При необходимости суточная доза — 4-6 г. Продолжительность лечения — 7-14 дней. Детям — желательно в форме суспензии. При массе тела менее 40 кг средняя суточная доза — 25-50-100 мг/кг; кратность введения — 2, 3, 4 раза в сутки.

При среднем отите — доза 75 мг/кг/сут, кратность приема — 4 раза в сутки.

При стрептококковом фарингите, инфекциях кожи и мягких тканей у взрослых, подростков, детей старше 1 года кратность приема — 2 раза в сутки.

При тяжелом течении инфекций суточная доза может быть увеличена до 100 мг/кг, а кратность введения — до 6 раз в сутки.

При инфекциях, вызванных β -гемолитическим стрептококком группы А, минимальная продолжительность лечения составляет 10 дней.

Взрослым пациентам с нарушением функции почек суточную дозу устанавливают с учетом значения КК: при КК 5-20 мл/мин максимальная суточная доза — 1.5 г/сут; при КК менее 5 мл/мин — 0.5 г/сут.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, ангионевротический отек, эритематозные высыпания, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилаксия, артралгия, артрит, эозинофилия, зуд половых органов и заднего прохода.

Со стороны нервной системы: головокружение, слабость, головная боль, возбуждение, галлюцинации, судороги.

Со стороны мочеполовой и мочевыделительной системы: вагинит, выделения из влагалища, кандидамикоз половых органов, интерстициальный нефрит.

Со стороны пищеварительной системы: боли в области живота, сухость во рту, снижение аппетита, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, токсический гепатит, холестатическая желтуха, кандидамикоз кишечника, ротовой полости, редко — псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны органов кроветворения: нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения.

Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ; увеличение протромбинового времени.

Передозировка. Симптомы: рвота, тошнота, боли в эпигастрии, диарея, гематурия.

Лечение: активированный уголь (эффективнее, чем лаваж), поддержание проходимости дыхательных путей, контроль жизненно важных функций, газов крови, электролитного баланса.

Взаимодействие. Усиливает эффект непрямых антикоагулянтов.

Усиливает нефротоксичность аминогликозидов, полимиксинов, фенилбутазона, фуросемида.

Салицилаты и индометацин замедляют выведение цефалексина почками.

ЛС, снижающие канальцевую секрецию, повышают концентрацию препарата в крови и замедляют его выведение.

Особые указания. Пациенты, имевшие в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, карбапенемы, могут иметь повышенную чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам.

Во время лечения цефалексином возможна положительная прямая реакция Кумбса, а также ложноположительная реакция мочи на глюкозу.

В период лечения не рекомендуется употреблять этанол.

Применение препарата в период беременности и лактации оправдано лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

У пациентов с нарушением функции почек возможна кумуляция (требуется коррекция режима дозирования).

При стафилококковой инфекции существует перекрестная резистентность между цефалоспоринами и изоксазолилпенициллинами.

☞ ЦЕФАЛОТИН

Фарм. группа: антибиотик-цефалоспорин.

Синонимы: Цефалотин; Цефалотин-АКОС.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0,5, 1, 2 г, порошок для приготовления раствора для инъекций 0,5, 1, 2 г.

Химическое название. (6R-транс)-3-[Ацетилокси]метил]-8-оксо-7-[(2-тиенилацетил)амино]-5-тиа-1-азабипцикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (в виде натриевой соли).

Фармакологическое действие. Цефалоспориновый антибиотик I поколения для парентерального применения. Действует бактерицидно, нарушает синтез клеточной стенки микроорганизма.

Имеет широкий спектр действия: активен в отношении грамположительных микроорганизмов — *Staphylococcus spp.* (продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу), *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*), *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*;

грамотрицательных микроорганизмов — *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*;

Treponema spp., *Leptospira spp.*

Неэффективен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.* (индолположительных штаммов), *Mycobacterium tuberculosis*, анаэробных микроорганизмов.

Фармакокинетика. Практически не всасывается при приеме внутрь. C_{\max} после в/м введения в дозах 0.5 и 1 г достигается через 0.5 ч и составляет 10 и 20 мкг/мл соответственно; после в/в введения в дозах 1 и 2 г — через 0.25–0.5 ч и составляет 30 и 80–100 мкг/мл соответственно. Связь с белками плазмы — до 70 %. Объем распределения — 0.26 л/кг.

Бактерицидная концентрация поддерживается в течение 4–6 ч после введения препарата. При парентеральном введении хорошо проникает и обнаруживается в терапевтических концентрациях в почках, миокарде, коже, мышцах, печени, легких и плевральной жидкости; плохо проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени 20–30 %. $T_{1/2}$ после в/м введения — 0.5–1 ч. Выводится почками путем канальцевой секреции в течение 6 ч: в неизменном виде — 60–70 %, в виде метаболита — 30 %. При нарушении выделительной функции почек концентрация в крови увеличивается, а время выведения почками удлинняется, $T_{1/2}$ — 3–18 ч после в/м инъекции (у новорожденных в возрасте до 1 нед — 1.5–2 ч). Умеренно выводится в ходе гемодиализа, хорошо — при перитонеальном диализе.

Показания. Бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, органов малого таза, кожи и мягких тканей, костей и суставов (в т. ч. остеомиелит), эндокардит, сепсис, перитонит, средний отит, мастит, раневые, ожоговые и послеоперационные инфекции и др.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим β -лактамам антибиотикам).

С осторожностью. Почечная недостаточность, беременность, период лактации.

Режим дозирования. В/м (глубоко) и в/в. Взрослым — по 0.5–2 г каждые 6 ч. При тяжелом течении инфекции доза может быть увеличена до 2 г каждые 4 ч. Максимальная суточная доза — 12 г. Для профилактики интра- и послеоперационной инфекции — 1–2 г за 0.5–1 ч до начала операции, в той же дозе — во время операции, затем каждые 6 ч — в течение суток после операции.

При нарушении функции почек после начальной нагрузочной дозы 1–2 г дозу снижают в зависимости от КК: при КК 50–80 мл/мин — не более 2 г каждые 6 ч, 25–50 мл/мин — до 1.5 г каждые 6 ч, 10–25 мл/мин — до 1 г каждые 6 ч, 2–10 мл/мин — до 0.5 г каждые 6 ч, менее 2 мл/мин — до 0.5 г каждые 8 ч.

Детям — в/в, по 1.33–26.6 (основание) мг/кг каждые 4 ч или по 20–40 мг/кг каждые 6 ч.

В качестве профилактического средства в ходе хирургической операции — в/в, 20–30 мг/кг во время операции и в той же дозе каждые 6 ч в течение первых 24 ч после операции.

При лечении инфекции, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А, минимальная длительность лечения составляет 10 дней.

При проведении перитонеального диализа препарат может быть добавлен в диализную жидкость.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, эозинофилия, лихорадка, иногда — ангионевротический отек, анафилактический шок.

Со стороны пищеварительной системы: диспептические явления, гиповитаминоз, дисбактериоз, кандидоз ЖКТ, псевдомембранозный энтероколит, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ.

Со стороны органов кроветворения: тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, гемолитическая анемия.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек (повышение концентрации мочевины, гиперкреатининемия).

Местные реакции: флебит, болезненность по ходу вены, болезненность и инфильтрат в месте в/м введения.

Взаимодействие. Следует соблюдать особую осторожность при одновременном применении цефалотина и «петлевых» диуретиков (возможно усиление нефротоксичности). Усиливает нефротоксичность аминогликозидов и полимиксинов.

Эффект усиливают бактерицидные ЛС, ослабляют бактериостатические.

ЛС, снижающие канальцевую секрецию, повышают концентрацию препарата в крови и замедляют его выведение.

Особые указания. У больных с нарушением функции почек необходима коррекция режима дозирования.

Пациенты, имевшие в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, могут иметь повышенную чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам.

Во время лечения возможна ложноположительная реакция мочи на глюкозу.

Следует соблюдать осторожность при назначении во время беременности. Применение в период лактации требует отмены грудного вскармливания.

☒ ЦЕФАМАНДОЛ

Фарм. группа: антибиотик-цефалоспориин.

Синонимы: Мандол; Цефамабол; Цефат.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 0.5; 1 г, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0.5; 1 г, порошок для приготовления раствора для инъекций 0.5; 1 г.

Химическое название. [6R-[бальфа, 7бета(R*)]]-7-[(гидроксифенилацетил)амино]-3-[[[(1-метил-1H-тетразол-5-ил)тио]метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2 карбоновая кислота (и в виде натриевой соли)].

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок.

Фармакологическое действие. Цефалоспориновый антибиотик II поколения для парентерального применения. Действует бактерицидно (нарушает синтез клеточной стенки микроорганизмов). Имеет широкий спектр действия.

Высокоактивен в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*, *Bacteroides*, *Fusobacterium spp.*);

анаэробов: грамположительных и грамотрицательных кокков (*Peptococcus* и *Peptostreptococcus spp.*);

грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, включая пенициллиназопродуцирующие и непродуцирующие штаммы, *Streptococcus spp.*, в т. ч. бета-гемолитические штаммы *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium spp.*, *Enterococcus spp.*). Устойчив к действию бета-лактамаз, в т. ч. продуцируемых *Enterobacteriaceae*.

Неактивен в отношении различных видов *Pseudomonas*, большинства штаммов *Enterococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*, многих штаммов *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus spp.* (метициллиноустойчивые штаммы), *Listeria monocytogenes*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Serratia*, *Proteus spp.* (индолположительных штаммов), *Mycobacterium tuberculosis*, большинства анаэробных микроорганизмов.

Оказывает дисульфирамоподобное действие.

Фармакокинетика. Практически не всасывается при приеме внутрь. TC_{max} при в/в введении в дозе 1 г — в конце инфузии, C_{max} — 140 мкг/мл; при в/м введении в дозе 0.5 г TC_{max} — 30-120 мин, C_{max} — 13 мкг/мл.

При парентеральном введении хорошо проникает в ткани и жидкости организма и обнаруживается в терапевтических концентрациях в почках, миокарде, коже, мышцах, печени, легких и костях, в плевральной и суставной жидкостях, желчи, моче; плохо проникает через ГЭБ.

Объем распределения — 0.16 л/кг. Связь с белками плазмы — 70-80 %. Не кумулирует.

Бактерицидная концентрация поддерживается в течение 4-6 ч. $T_{1/2}$ после в/в — 30-35 мин, после в/м — 60 мин. Выводится почками путем канальцевой секреции, 56 % — в неизменном виде за 8 ч; после в/м введения 500 мг и 1 г концентрация в моче 254 и 1357 мкг/мл соответственно, после в/в введения 1 и 2 г — 750 и 1380 мкг/мл соответственно.

При почечной недостаточности выведение замедляется, $T_{1/2}$ — 3-11 ч. При гемодиализе $T_{1/2}$ увеличивается до 6 ч.

Умеренно выводится в ходе гемодиализа, хорошо — при перитонеальном диализе.

Показания. Абдоминальные инфекции, инфекции органов малого таза, сепсис, менингит, эндокардит, инфекции мочевыводящих путей, дыхательных путей, костей и суставов, кожи и мягких тканей; ожоговые инфекции, профилактика послеоперационных инфекционных осложнений.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим β -лактамам антибиотикам), ранний детский возраст.

С осторожностью. Почечная недостаточность, беременность, период лактации.

Режим дозирования. В/м, в/в. Взрослым — по 0.5-1 г каждые 4-8 ч. При тяжелом течении заболевания — по 2 г каждые 4 ч (максимальная доза 12 г/сут). Детям — в суточной дозе 50-150 мг/кг, интервалы между введениями — 4-8 ч. Для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений за 30-60 мин до операции взрослым — 1-2 г, детям — 50-100 мг/кг. После оперативного вмешательства — в обычной дозе, в течение 1-2 сут. Пациентам с нарушениями функции почек режим дозирования устанавливают с учетом значений КК. Первая доза одинакова для всех пациентов и составляет 1-2 г. При КК 50-80 мл/мин: для лечения тяжелых инфекций — по 2 г каждые 4 ч; для лечения среднетяжелых инфекций — по 1.5 г каждые 6 ч или по 2 г каждые 8 ч. При КК 25-50 мл/мин: для лечения тяжелых ин-

фекций — по 1.5 г каждые 4 ч или по 2 г каждые 6 ч; для лечения среднетяжелых инфекций — по 1.5 г каждые 8 ч. При КК 10-25 мл/мин: для лечения тяжелых инфекций — по 1 г каждые 6 ч или по 1.25 г каждые 12 ч; для лечения среднетяжелых инфекций — по 1 г каждые 8 ч. При КК 2-10 мл/мин: для лечения тяжелых инфекций — по 670 мг каждые 8 ч или по 1 г каждые 12 ч; для лечения среднетяжелых инфекций — по 500 мг каждые 8 ч или по 750 мг каждые 12 ч. При КК менее 2 мл/мин: для лечения тяжелых инфекций — по 500 мг каждые 8 ч или по 750 мг каждые 12 ч; для лечения среднетяжелых инфекций — по 500 мг каждые 12 ч. Пациентам, находящимся на гемодиализе, — в/в, по 1 г каждые 24 ч, причем после проведения гемодиализа больному не нужна дополнительная доза. Если необходимо в/м введение, то после завершения гемодиализа дополнительно вводят $\frac{1}{3}$ или $\frac{1}{2}$ начальной дозы.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, лихорадка, бронхоспазм, эозинофилия; ангионевротический отек, анафилактический шок. Местные реакции: флебит, тромбоз флебит, болезненность по ходу вены, болезненность и инфильтрат в месте в/м введения.

Со стороны нервной системы: головная боль.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боль в животе, псевдомембранозный энтероколит, холестатическая желтуха, гепатит, кандидоз полости рта.

Со стороны органов кроветворения: нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Лабораторные показатели: положительная реакция Кумбса, снижение КК, гиперкреатинемия, повышение остаточного азота; повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ.

Взаимодействие. Усиливает нефротоксичность аминогликозидов и полимиксинов.

Нефротоксичность повышают аминогликозиды, «петлевые» диуретики.

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, повышают риск развития токсических реакций.

Несовместим с этанолом (ингибирует ацетальдегиддегидрогеназу), развиваются дисульфирамоподобные реакции (боль в животе, гиперемия кожи лица, головная боль, снижение АД, тошнота, рвота, сердцебиение, повышенное потоотделение).

Фармацевтически несовместим с аминогликозидами.

Особые указания. Пациенты, имевшие в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, могут иметь повышенную чувствительность к цефалоспорином и карбапенемам.

Во время лечения цефамандолом возможна ложноположительная прямая реакция Кумбса и ложноположительная реакция мочи на глюкозу и белок.

У пожилых и ослабленных пациентов с дефицитом витамина К существует повышенный риск развития гипопротромбинемии с кровотечением или без него (в этих случаях показано введение витамина К).

Свежеприготовленный раствор хранить не более 24 ч при комнатной температуре или в течение 96 ч — в холодильнике.

▣ ЦЕФЕПИМ

Фарм. группа: антибиотик-цефалоспорин.

Синоним — Максипим; Максифеф.

Формы выпуска. *Парентерально*: порошок для приготовления раствора для инъекций 0.5; 1; 2 г.

Химическое название. 1-[[7-[[[2(Амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил]амино]-2карбоксо-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-3-ил]метил]-1-метилпирролидиния гидроксид (внутренняя соль).

Фармакологическое действие. Антибактериальное средство из группы цефалоспоринов IV поколения. Действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Обладает широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, штаммов, резистентных к аминогликозидам и/или цефалоспориновым антибиотикам III поколения. Высокостойчив к β-лактамазам. Активен в отношении грамположительных аэробов: *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (только метициллиночувствительные штаммы), *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, других штаммов *Staphylococcus spp.*; *Streptococcus pyogenes* (группа А); *Streptococcus agalactiae* (группа В); *Streptococcus pneumoniae*; других бета-гемолитических *Streptococcus spp.* (группы С, G, F), *Streptococcus bovis* (группа D), *Streptococcus viridans*; грамотрицательных аэробов: *Pseudomonas spp.* (в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida* и *Pseudomonas stutzeri*); *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (в т. ч. *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella oxaenae*); *Enterobacter spp.* (в т. ч. *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans* и *Enterobacter sakazakii*); *Proteus spp.* (в т. ч. *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*); *Acinetobacter calcoaceticus* (*Acinetobacter anitrator*, *Acinetobacter calcoaceticus subsp. Iwoffi*); *Aeromonas hydrophila*; *Capnocytophaga spp.*; *Citrobacter spp.* (в т. ч. *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*); *Campylobacter jejuni*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу); *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Legionella spp.*; *Morganella morganii*; *Moraxella catarrhalis* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы); *Neisseria gonorrhoeae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы); *Neisseria meningitidis*, *Providencia spp.* (в т. ч. *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*); *Salmonella spp.*; *Serratia spp.* (в т. ч. *Serratia marcescens*, *Serratia liquifaciens*); *Shigella spp.*; *Yersinia enterocolitica*; анаэробов: *Prevotella spp.* (в т. ч. *Prevotella melaninogenicus*); *Clostridium perfringens*; *Fusobacterium spp.*; *Mobiluncus spp.*; *Peptostreptococcus spp.*; *Veillonella spp.*

Уступает цефтазидиму по активности в отношении штаммов *Pseudomonas*.

Неактивен в отношении *Xanthomonas maltophilia*; *Bacteroides fragilis* и *Clostridium difficile*, метициллиноустойчивых стафилококков, пенициллиноустойчивых пневмококков.

Фармакокинетика. Биодоступность 100 %. TC_{max} после в/в и в/м введения в дозе 500 мг — к концу инфузии и 1-2 ч соответственно. C_{max} при в/м введении в дозах 500 мг, 1 г и 2 г — 14, 30 и 57 мкг/мл соответственно; при в/в введении в дозах 250 мг и 500 мг, 1 г и 2 г — 18, 39, 82 и 164 мкг/мл соответственно; время достижения средней терапевтической концентрации в плазме — 12 ч; средняя терапевтическая концентрация при в/м введении — 0.2 мкг/мл, при в/в — 0.7 мкг/мл. Высокие концентрации определяются в моче, желчи, перитонеальной жидкости, экссудате волдыря, слизистом секрете бронхов,

мокроте, предстательной железе, аппендиксе и желчном пузыре. Объем распределения — 0.25 л/кг, у детей от 2 мес до 16 лет — 0.33 л/кг. Связь с белками плазмы — 20 %.

Метаболизируется в печени и почках на 15 %. $T_{1/2}$ — 2 ч, общий клиренс — 120 мл/мин, почечный клиренс — 110 мл/мин. Выводится почками (путем гломерулярной фильтрации в неизмененном виде — 85 %), с грудным молоком. $T_{1/2}$ при гемодиализе — 13 ч, при непрерывном перитонеальном диализе — 19 ч.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: инфекции органов дыхания (в т. ч. пневмония, бронхит, абсцесс легких, эмпиема плевры), ЖКТ (в т. ч. холангит, холецистит, эмпиема желчного пузыря), мочеполовых путей (в т. ч. пиелонефрит, пиелит, уретрит, цистит, гонорея), костей и суставов, кожи и мягких тканей, перитонит, сепсис, менингит, инфицированные раны и ожоги, фебрильная нейтропения, инфекции на фоне иммунодефицита.

Профилактика послеоперационной инфекции.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим цефалоспорином, пенициллинам, другим β -лактамам антибиотикам).

С осторожностью. Беременность, период лактации; недоношенность, гипербилирубинемия (у новорожденных); колит (в анамнезе).

Режим дозирования. Взрослым и детям старше 13 лет — в/в или в/м, 2 г/сут в 2 приема; курс лечения — 7-10 дней.

При инфекциях мочевыводящих путей — 0.5-1 г 2 раза в сутки; при инфекциях другой локализации — по 1 г в/в или в/м каждые 12 ч.

При тяжелом течении инфекции — 4 г/сут в 2 приема, с интервалом 12 ч, при угрожающих жизни инфекциях, фебрильной нейтропении — по 2 г в/в каждые 8 ч в течение 7 дней.

При КК 30-60 мл/мин в зависимости от тяжести инфекции — 0.5; 1 или 2 г 1-2 раза в сутки, при КК 11-29 мл/мин — 0.5; 1 г 1 раз в сутки, менее 11 мл/мин — однократно. Во время гемодиализа повторно вводят первоначальную дозу в конце каждого сеанса. При перитонеальном диализе — в обычной дозе каждые 48 ч.

Для в/в введения растворяют в стерильной воде для инъекций, 5 % растворе декстрозы или 0.9 % растворе NaCl; для в/м введения — в стерильной воде для инъекций с парабеном или бензиловым спиртом, в 0.5 % и 1 % растворе лидокаина гидрохлорида.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: кожная сыпь (в т. ч. эритематозные высыпания), зуд, лихорадка, анафилактоидные реакции, положительная реакция Кумбса, эозинофилия, мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона), редко — токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Местные реакции: при в/в введении — флебиты, при в/м — гиперемиа и болезненность в месте введения.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, парестезии, чувство беспокойства, спутанность сознания, судороги.

Со стороны мочеполовой системы: вагинит.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота, запоры, боль в животе, диспепсия, псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны органов кровотожения: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, панцитопения, гемолитическая анемия, кровотожения.

Со стороны дыхательной системы: кашель.

Со стороны ССС: тахикардия, одышка, периферические отеки.

Лабораторные показатели: снижение гематокрита, увеличение протромбинового времени, повышение концентрации мочевины, гиперкреатининемия, гиперкальциемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, гипербилирубинемия.

Прочие: боль в горле, торакалгия, повышенное потоотделение, боли в спине, астения, развитие суперинфекции, орофарингеальный кандидоз.

Передозировка. Симптомы (чаще возникают у больных с ХПН): судороги, энцефалопатия, возбуждение.

Лечение: гемодиализ.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с другими противомикробными ЛС и гепарином.

Диуретики, аминогликозиды, полимиксин В снижают канальцевую секрецию цефепима и повышают его концентрацию в сыворотке крови, удлиняют $T_{1/2}$, усиливают нефротоксичность (повышается риск развития нефронекроза).

НПВП, замедляя выведение цефалоспоринов, повышают риск развития кровотожения.

Блокаторы H_2 -гистаминорецепторов уменьшают биодоступность препарата.

Повышает эффект не прямых антикоагулянтов, подавляя кишечную микрофлору, снижая протромбиновый индекс.

При одновременном назначении с бактерицидными антибиотиками (аминогликозиды) проявляется синергизм, с бактериостатическими (макролиды, хлорамфеникол, тетрациклины) — антагонизм.

Общие указания. При возникновении псевдомембранозного колита с длительной диареей прекращают прием и назначают ванкомицин (внутрь) или метронидазол.

Возможна перекрестная гиперчувствительность у пациентов с аллергическими реакциями на пенициллины.

При одновременной тяжелой почечной и печеночной недостаточности, следует регулярно определять концентрацию препарата в плазме (проводят коррекцию дозы в зависимости от КК).

При длительном лечении необходим регулярный контроль периферической крови, показателей функционального состояния печени и почек.

При смешанной аэробно-анаэробной инфекции до идентификации возбудителей целесообразна комбинация с ЛС, активным в отношении анаэробов.

Больным, у которых из удаленного очага инфекции происходит менингеальная диссеминация, имеются подозрения на менингит или диагноз менингита подтвержден, следует назначить альтернативный антибиотик с подтвержденной для данной ситуации клинической эффективностью.

Возможно обнаружение положительного теста Кумбса, ложноположительного теста на глюкозу в моче.

Приготовленный раствор хранить не более 24 ч при комнатной температуре или в течение 7 дней — в холодильнике. Изменение цвета не влияет на активность препарата.

▣ ЦЕФИКСИМ

Фарм. группа: антибиотик-цефалоспорин.

Синонимы: Супракс; Цефспан.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл, капсулы 200, 400 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл.

Химическое название. [6R-[бальфа, 7бета(Z)]]-7-[[[(2-Амино-4-тиазолил)](карбоксиметокси)имино]ацетил]амино]-3-этинил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

Фармакологическое действие. Цефалоспориновый антибиотик III поколения для парентерального применения. Действует бактерицидно (нарушает синтез клеточной стенки микроорганизмов). Обладает широким спектром действия, который включает различные аэробные и анаэробные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa*. Устойчив к β-лактамазам как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов.

Высокоактивен в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* (в т. ч. штаммы, продуцирующие β-лактамазы), *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter spp.* (в т. ч. *Citrobacter diversus*), *Serratia marcescens*.

Pseudomonas spp., *Acinetobacter spp.*, некоторые штаммы *Streptococcus*, *Enterococcus spp.* (метициллиноустойчивые штаммы), *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides fragilis*, большинство штаммов *Staphylococcus*, *Enterobacter* и *Clostridium* устойчивы к цефиксиму.

Фармакокинетика. При приеме внутрь биодоступность — 40-50 %. Пища повышает время максимальной абсорбции на 0,8 ч. $T_{C_{max}}$ — 2-6 ч для таблеток и суспензии 400 мг/5 мл и 2-5 ч для суспензии 200 мг/5 мл. C_{max} после приема внутрь 100, 200 и 400 мг — 1-1,3; 2-3 и 3,5-4,4 мкг/мл соответственно. После приема суспензии C_{max} выше на 25-50 % (из-за разности в биодоступности суспензию не рекомендуется заменять таблетками при терапии среднего отита).

C_{max} в моче после приема в дозах 100, 200 и 400 мг — 73, 107 и 164 мкг/мл соответственно. Высокие концентрации препарата длительно сохраняются в сыворотке крови, желчи, моче. $T_{1/2}$ — 3-4 ч, при почечной недостаточности — 6,4-11,5 ч. Объем распределения — 0,11 л/кг.

Связь с белками плазмы — 65-70 %. Выводится почками в неизменном виде — 50 %, с желчью — 10 %.

Показания. Бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, синуситы, бронхит), мочевыводящих и желчевыводящих путей, кожи и мягких тканей; средний отит, остеомиелит, эндометрит, неосложненная гонорея мочеиспускательного канала и шейки матки и др., вызванные чувствительными микроорганизмами, болезнь Лайма.

Противопоказания. Гиперчувствительность, в т. ч. к пенициллинам, пеницилламину, детский возраст (до 6 мес), беременность, период лактации.

С осторожностью. Пожилой возраст, почечная недостаточность, колит (в анамнезе).

Режим дозирования. Внутрь. В средней суточной дозе для взрослых и детей старше 12 лет с массой тела более 50 кг — 400 мг 1 раз в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки.

Суточная доза для детей с массой тела менее 50 кг — 3-9 мг/кг; при необходимости доза может быть увеличена до 12 мг/кг. Кратность назначения взрослым — 2 раза; детям — 2-3 раза в сутки. Средняя продолжительность лечения — 7-10 дней.

Детям в возрасте до 12 лет назначают в виде суспензии, в дозе 8 мг/кг 1 раз в сутки или по 4 мг/кг каждые 12 ч.

Для детей в возрасте 5-11 лет суточная доза суспензии — 6-10 мл, в возрасте 2-4 лет — 5 мл, в возрасте от 6 мес до 1 года — 2.5-4 мл.

При заболеваниях, вызванных *Streptococcus pyogenes*, курс лечения — не менее 10 дней.

При неосложненной гонорее мочеиспускательного канала и шейки матки — 400 мг однократно.

При нарушении функции почек дозу устанавливают в зависимости от показателя КК в сыворотке крови: при КК 21-60 мг/мин или у пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу следует уменьшить на 25 %; при КК 20 мг/мин и менее или у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, суточную дозу следует уменьшить в 2 раза.

Способ приготовления суспензии: перевернуть флакон и встряхнуть порошок. Добавить 40 мл охлажденной кипяченой воды в 2 этапа и взболтать до образования гомогенной суспензии. После этого необходимо дать суспензии отстояться в течение 5 мин для обеспечения полного растворения порошка. Перед применением готовую суспензию хорошо взболтать.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, гиперемия кожи, кожный зуд, зуд в области половых органов, эозинофилия, лихорадка, мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, шум в ушах.

Со стороны мочеполовой системы: вагинит.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, интерстициальный нефрит.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, стоматит, диарея, боль в животе, запоры, псевдомембранозный энтероколит, дисбактериоз, холестаза; холестатическая желтуха.

Со стороны органов кроветворения: панцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, кровотечения.

Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, гипербилирубинемия, повышение азота мочевины, гиперкреатининемия, увеличение протромбинового времени.

Прочие: кандидамикоз, развитие гиповитаминоза В, одышка.

Передозировка. Лечение: промывание желудка. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

Особые указания. Пациенты, имевшие в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, могут иметь повышенную чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам. Во время лечения возможна ложноположительная прямая реакция Кумбса и ложноположительная реакция мочи на кетонурию, глюкозу.

▣ ЦЕФОПЕРАЗОН

Фарм. группа: антибиотик-цефалоспори́н.

Синонимы: Дардум; Медоцеф; Цефобид; Цефоперабол.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для инъекций 0.5; 1; 2 г.

Химическое название. [6R-[бальфа,7бета(R*)]-7-[[[[4-Этил-2,3-диоксо-1-пиперазинил]карбонил]амино](4-гидроксифенил)ацетил]амино]-3-[[1(1-метил-1H-тетразол-5-ил)тио]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабипцикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (в виде натриевой соли).

Фармакологическое действие. Цефалоспориновый антибиотик III поколения для парентерального введения. Действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Обладает широким спектром действия.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов — *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический штамм группы А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитический штамм группы В), *Enterococcus faecalis*, многие другие штаммы бета-гемолитических *Streptococcus spp.*;

грамотрицательных микроорганизмов — *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (включая *Klebsiella pneumoniae*), *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Haemophilus influenzae* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазы), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* (ранее *Proteus rettgeri*), *Providencia spp.*, *Serratia spp.* (в т. ч. *Serratia marcescens*), *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, многих штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Pseudomonas* других видов, некоторые штаммы *Acinetobacter spp.*, *Neisseria gonorrhoeae* (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие β-лактамазы), *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*;

анаэробных микроорганизмов — грамположительные и грамотрицательные кокки (включая *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* и *Veillonella spp.*), грамположительные споро- и неспорообразующие анаэробы (*Clostridium spp.*, *Eubacter spp.*, *Lactobacillus spp.*) и грамотрицательные (включая *Fusobacterium spp.*, многие штаммы *Bacteroides fragilis spp.*, *Prevotella spp.* и другие представители штаммов *Bacteroides spp.*).

Стабилен по отношению к плазмидным β-лактамазам широкого спектра (TEM-1,2, SHV-1), однако разрушается под влиянием ферментов расширенного спектра (TEM-3-2, SHV-2-5). Вызывает тетрамоподобный эффект.

Фармакокинетика. Связь с белками плазмы — 82-93 %. $T_{C_{max}}$ после в/м введения — 1-2 ч, после в/в — в конце инфузии, C_{max} после в/м введения 1 г и 2 г — 65-75 и 97 мкг/мл соответственно; после однократного в/в введения 1, 2, 3 и 4 г C_{max} — 153, 252, 340 и 506 мкг/мл соответственно. C_{max} в моче после в/м и в/в введения 2 г — 1 и более 2.2 мг/мл соответственно.

Достигает терапевтических концентраций в таких тканях и жидкостях организма, как перитонеальная, асцитическая жидкость и СМЖ (при менингите), моча, желчь, стенки желчного пузыря, легкие, мокрота, небные миндалины и слизистая оболочка синусов, предсердия, почки, мочеточники, предстательная железа, тестикулы, матка, фаллопиевы трубы, кости, кровь пуповины и амниотическая жидкость.

Объем распределения — 0.14-2 л/кг. $T_{1/2}$ — 1.6-2.4 ч, независимо от способа введения, 2.8-4.2 ч — при гемодиализе, 2.2 ч — у новорож-

денных и детей от 2 мес до 11 лет. Выводится с желчью — 70-80 %, почками — 20-30 % в неизменном виде. У пациентов с нарушенной функцией печени и обструкцией желчевыводящих путей $T_{1/2}$ — 3-7 ч, выведение с мочой — 90 % и более. Даже при тяжелых поражениях печени в желчи достигаются терапевтические концентрации, а $T_{1/2}$ удлинится только в 2-4 раза. У пациентов с почечно-печеночной недостаточностью может кумулировать.

Показания. Бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, абдоминальные инфекции (перитонит, холецистит, холангит и др.), сепсис, менингит, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, гонорея и другие инфекции половых путей).

Профилактика инфекционных осложнений после абдоминальных, гинекологических и ортопедических операций, а также в сердечно-сосудистой хирургии.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к β -лактамам антибиотикам).

С осторожностью. Почечно-печеночная недостаточность, беременность, период лактации, колит в анамнезе

Режим дозирования. В/в, в/м. Взрослым — в средней суточной дозе 2-4 г, разделенной на 2 приема. При тяжелом течении инфекций доза может быть увеличена до 12 г/сут: 2-4 г каждые 8 ч или 3-6 г каждые 12 ч. Лечение может быть начато до получения результатов исследования чувствительности микроорганизмов. При неосложненном гонококковом уретрите — однократно, в/м, 500 мг.

Для антибактериальной профилактики послеоперационных осложнений — в/в, по 1 г или 2 г за 30-60 мин до начала операции, с повтором каждые 12 ч (в большинстве случаев в течение не более 24 ч). При операциях с повышенным риском инфицирования (например, операциях в колоректальной области) или если возникшее инфицирование может нанести особенно большой вред (например, при операциях на открытом сердце или протезировании суставов), профилактическое применение препарата может продолжаться в течение 72 ч после завершения операции.

У больных с почечно-печеночной недостаточностью — не более 2 г/сут. Большим со скоростью клубочковой фильтрации ниже 18 мл/мин или концентрацией креатинина выше 3.5 мг/дл — не более 4 г/сут. При изолированной печеночной недостаточности не требуется снижения дозы, если пациент не получает максимальной дозы, так как компенсаторно возрастает выведение препарата почками (до 90 % и более).

У детей — суточные дозы от 50 до 200 мг на 1 кг массы тела; в 2 приема (каждые 12 ч) или больше, если необходимо. Новорожденным (менее 8 дней) — через каждые 12 ч. Суточные дозы вплоть до 300 мг/кг применяются без осложнений у детей раннего возраста и детей, больных тяжелыми инфекциями, включая бактериальный менингит.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, макулопапулезная сыпь, лихорадка, эозинофилия, мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона), положительная реакция Кумбса.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: кровотечения (дефицит витамина К).

Лабораторные показатели: гипопротромбинемия, увеличение протромбинового времени, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, гиперкреатининемия, анемия, нейтропения.

Местные реакции: при в/в введении — флебит; при в/м введении — болезненность в месте введения.

Передозировка. Симптомы: эпилептический припадок.

Лечение: седативная терапия с применением диазепама.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с аминокликозидами (при необходимости проведения комбинированной терапии цефоперазоном и аминокликозидом назначают в виде последовательного дробного в/в введения ЛС с использованием 2 отдельных в/в катетеров).

При совместном назначении с этанолом возможно развитие дисульфирамоподобных реакций.

Непрямые антикоагулянты, гепарин, тромболитики увеличивают риск возникновения гипопротромбинемии, кровотечения.

Аминокликозиды и «петлевые» диуретики повышают риск развития нефротоксичности, особенно у лиц с почечной недостаточностью.

ЛС, снижающие канальцевую секрецию, повышают концентрацию препарата в крови и замедляют его выведение.

Особые указания. Может применяться при комбинированной терапии в сочетании с другими антибиотиками.

Больным с повышенной чувствительностью к пенициллину препарат необходимо назначать с большой осторожностью.

В случаях обтурации желчных протоков, тяжелого заболевания печени или сопутствующего нарушения функции почек может появиться необходимость в изменении режима дозирования.

Длительное применение может привести к развитию устойчивости возбудителя.

В период применения препарата может иметь место ложноположительная реакция на глюкозу в моче с раствором Бенедикта или Фелинга.

Во время лечения следует воздерживаться от приема этанола — возможны эффекты, сходные с действием дисульфирама (гиперемия кожи лица, спазм в животе и в области желудка, тошнота, рвота, головная боль, снижение АД, тахикардия, одышка).

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

У пациентов, придерживающихся неполноценной диеты или имеющих нарушение всасывания пищи (например, страдающих муковисцидозом), а также пациентов, находящихся в течение продолжительного времени на парентеральном питании, может возникнуть дефицит витамина К. У таких больных должен осуществляться контроль протромбинового времени, и при необходимости им показано назначение витамина К.

Стабильность приготовленных растворов зависит от их концентрации и характера растворителя. Срок хранения не должен превышать 24 ч при комнатной температуре, 5 дней — при хранении в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С и 3 нед — при температуре 10-20 °С. Растворы должны храниться в стеклянных или пластмассовых шприцах, стеклянных или пластмассовых флаконах, предназначенных для хранения растворов для парентерального введения.

Оттаивание замороженного препарата должно происходить при комнатной температуре. Раствор не может подвергаться повторному замораживанию. После оттаивания неиспользованный раствор препарата подлежит уничтожению.

☒ ЦЕФОПЕРАЗОН + СУЛЬБАКТАМ&

Фарм. группа: антибиотик-цефалоспорин + β -лактамаз ингибитор.

Синоним — Сультперазон; Сультперацеф.

Формы выпуска. *Парентерально*: порошок для приготовления раствора для инъекций.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат. Цефоперазон — цефалоспориновый антибиотик III поколения, действует бактерицидно, обладает широким спектром действия; высокоактивен в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa*), устойчив к β -лактамазам грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Сультбактам — необратимый ингибитор β -лактамаз, которые выделяются микроорганизмами, устойчивыми к β -лактамам антибиотикам; предупреждает деструкцию пенициллинов и цефалоспоринов под действием β -лактамаз устойчивых микроорганизмов; связываясь с пенициллинсвязывающими белками, проявляет синергизм при одновременном применении с пенициллинами и цефалоспоридами.

Комбинация сультбактама и цефоперазона активна в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к цефоперазону, и действует синергидно (снижает до 4 раз МПК комбинации по сравнению со значениями для каждого компонента в отдельности) в отношении микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*.

Активен *in vitro* в отношении широкого спектра микроорганизмов: грамположительные бактерии — *Staphylococcus aureus* (в т. ч. штаммы, образующие и не образующие пенициллиназы), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический штамм группы А), *Streptococcus agalactiae* (бета-гемолитический штамм группы В), большинство штаммов бета-гемолитических *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*;

граммотрицательные бактерии — *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.* (включая *Serratia marcescens*), *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*; *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*; анаэробные бактерии — *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacter spp.*, *Lactobacillus spp.*

Показания. Инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей: фарингит, тонзиллит, синусит, бронхит, пневмония, бронхопневмония, эмпиема, абсцесс легких; инфекции мочевыводящих путей: пиелонефрит, цистит, простатит, эндометрит, гонорея, вульвовагинит; внутрибрюшинные инфекции: перитонит, холецистит, холангит; инфекции ЛОР-органов: острый средний отит, синусит, ангина;

инфекции кожи и мягких тканей: фурункулез, абсцесс, пиодермия, лимфаденит, лимфангит; остеомиелит, инфекции суставов; сепсис; менингит.

Профилактика инфекционных осложнений после абдоминальных, гинекологических и ортопедических операций, в сердечно-сосудистой хирургии.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. В/в или в/м. Взрослым — по 2-4 г/сут с интервалом в 12 ч; при тяжелых, упорно протекающих инфекциях — по 8 г/сут. Максимальная суточная доза — 8 г. Больным с ХПН (КК менее 30 мл/мин) — коррекция дозы: КК 15-30 мл/мин — по 1 г 2 раза в сутки, КК менее 14 мл/мин — по 500 мг 2 раза в сутки. Детям — 40-80 мг/кг/сут в 2-4 приема; при тяжелых, длительно протекающих инфекциях — по 160 мг/кг/сут. Максимальная суточная доза — 160 мг/кг/сут. При необходимости введения более 80 мг/кг/сут, рассчитанных по активности цефоперазона, увеличение дозы достигается за счет дополнительного введения цефоперазона.

Для в/в инфузионного введения содержимое флакона растворяют в адекватном объеме 5 % раствора декстрозы, 0,9 % раствора NaCl для инъекций или стерильной воды для инъекций, разводят до 20 мл тем же раствором и вводят в течение 15-60 мин; для в/в болюсного введения растворяют, как было указано выше и вводят в течение 3 мин; для в/м введения для растворения используют стерильную воду для инъекций. Для получения концентрации цефоперазона 250 мг/мл и более разведение проводят в 2 этапа: стерильной водой, затем 2 % раствором лидокаина до получения 0,5 % раствора лидокаина.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, макулопапулезная сыпь, лихорадка, эозинофилия, редко — анафилактический шок.

Местные реакции: при в/в введении — флебит; при в/м введении — болезненность в месте введения.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота.

Со стороны органов кроветворения: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, кровотечения (дефицит витамина К).

Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия; гипопротромбинемия.

Передозировка. Симптомы: эпилептический приступ.

Лечение: седативная терапия. При развитии анафилактического шока — в/в введение эпинефрина, ингаляция кислорода, ГКС.

Взаимодействие. Совместим с водой для инъекций, 5 % раствором декстрозы, 0,9 % раствором NaCl, 5 % раствором декстрозы в 0,25 % растворе NaCl, 5 % раствором декстрозы в 0,9 % растворе NaCl. Несовместим с раствором Хартмана, 2 % раствором лидокаина гидрохлорида (первоначальное использование воды для инъекций приводит к образованию совместимой смеси); аминогликозидами (если необходима комбинированная терапия, ее проводят путем последовательной дробной в/в инфузии 2 ЛС, используя 2 отдельные системы для в/в переливания; в интервале между введением доз система должна быть промыта совместимым растворителем).

Употребление этанола (одновременно или в течение последующих 5 дней после окончания лечения) усиливает риск развития побочных действий (приливы, повышенное потоотделение, головная боль, тахикардия).

Особые указания. Учитывая широкий спектр активности, можно проводить адекватную монотерапию.

При одновременном использовании аминогликозидов необходимо контролировать функцию почек.

У больных с заболеваниями печени и/или с обструкцией желчевыводящих путей $T_{1/2}$ цефоперазона увеличивается, выведение почками повышено. При тяжелом нарушении функции печени концентрация цефоперазона в желчи является терапевтической, $T_{1/2}$ увеличивается в 2-4 раза. Изменение дозы и контроль концентрации цефоперазона в сыворотке крови требуется при выраженной обструкции желчных путей, тяжелой печеночной недостаточности (максимальная суточная доза — 2 г).

Риску развития дефицита витамина К подвержены пациенты, придерживающиеся неполноценной диеты или имеющие нарушение всасывания пищи (больные муковисцидозом; пациенты, находящиеся в течение продолжительного времени на парентеральном питании). У таких больных должен осуществляться контроль протромбинового времени; в случае необходимости назначают витамин К. Механизм развития дефицита витамина К является подавление микрофлоры кишечника, которая в норме синтезирует этот витамин.

При длительном лечении необходимо контролировать показатели функции почек, печени и кровяной системы.

В период терапии могут наблюдаться ложноположительные результаты определения глюкозы в моче при использовании растворов Бенедикта или Фелинга, ложноположительная реакция Кумбса.

Лечение недоношенных новорожденных, беременных, в период лактации проводится в том случае, если возможная польза превышает потенциальный риск.

☒ ЦЕФОТАКСИМ

Фарм. группа: антибиотик-цефалоспорин.

Синонимы: Дуатакс; Интратаксим; Кефотекс; Клафобрин; Клафоран; Лифоран; Оритаксим; Талцеф; Гарцефоксим; Тиротакс; Цетакс; Цефабол; Цефантрал; Цефосин; Цефотаксим; Цефотаксим-КМП; Цефотаксима натрия соль; Цефтакс.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0.5; 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 0.5; 1 г, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0.5; 1; 2 г, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0.5; 1; 2 г.

Химическое название. [6R-[бальфа, 7бета(Z)]]-3-[(Ацетилокси)метил]-7-[[2-амино-4-тиазолил] (метокси-имино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (и в виде натриевой соли).

Фармакологическое действие. Цефалоспориновый антибиотик III поколения для парентерального введения. Действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов. Обладает широким спектром действия.

Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, устойчивых к др. антибиотикам: *Staphylococcus spp.* (в т. ч. *Staphylococcus aureus*, включая штаммы, образующие пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis* (за исключением *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus aureus*, устойчивых к метициллину), *Strepto-*

coccus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (в т. ч. штаммы, образующие пенициллиназу), *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella spp.* (в т. ч. *Klebsiella pneumoniae*), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (в т. ч. штаммы, образующие пенициллиназу), *Acinetobacter spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Eubacter spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium spp.* (в т. ч. *Clostridium perfringens*), *Citrobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.* (в т. ч. *Providencia rettgeri*), *Serratia spp.*, некоторых штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bacteroides spp.* (в т. ч. некоторые штаммы *Bacteroides fragilis*), *Fusobacterium spp.* (в т. ч. *Fusobacterium nucleatum*), *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

Большинство штаммов *Clostridium difficile* — устойчивы.

Устойчив к большинству β-лактамаз грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Фармакокинетика. После однократного в/в введения в дозах 0.5; 1 и 2 г TC_{max} — 5 мин, C_{max} составляет 39; 101.7 и 214 мкг/мл соответственно. После в/м введения в дозах 0.5 и 1 г TC_{max} — 0.5 ч и составляет 11 и 21 мкг/мл соответственно. Связь с белками плазмы — 30-50 %. Биодоступность — 90-95 %.

Создает терапевтические концентрации в большинстве тканей (миокард, кости, желчный пузырь, кожа, мягкие ткани) и жидкостей (синовиальная, перикардальная, плевральная, мокрота, желчь, моча, СМЖ) организма. Объем распределения — 0.25-0.39 л/кг.

$T_{1/2}$ — 1 ч при в/в введении и 1-1.5 ч — при в/м введении. Выводится почками — 20-36 % в неизменном виде, остальное количество — в виде метаболитов (15-25 % — в виде фармакологически активного дезацетилцефотаксима и 20-25 % — в виде 2 неактивных метаболитов — М2 и М3).

При ХПН и у лиц пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается в 2 раза. $T_{1/2}$ у новорожденных — 0.75-1.5 ч, у недоношенных новорожденных детей (масса тела менее 1500 г) возрастает до 4.6 ч; у детей с массой тела более 1500 г — 3.4 ч. При повторных в/в введениях в дозе 1 г каждые 6 ч в течение 14 сут кумуляции не наблюдается. Проникает в грудное молоко.

Показания. Бактериальные инфекции тяжелого течения, вызванные чувствительными микроорганизмами: инфекции ЦНС (менингит), дыхательных путей и ЛОР-органов, мочевыводящих путей, костей, суставов, кожи и мягких тканей, органов малого таза, хламидиоз, гонорея, инфицированные раны и ожоги, перитонит, сепсис, абдоминальные инфекции, эндокардит, болезнь Лайма (боррелиоз), сальмонеллез, инфекции на фоне иммунодефицита, профилактика инфекций после хирургических операций (в т. ч. урологических, акушерско-гинекологических, на ЖКТ).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к пенициллинам, другим цефалоспорином, карбапенемам, беременность, период лактации, детский возраст (до 2.5 лет — в/м введение)).

С осторожностью. Период новорожденности, период лактации (в незначительных концентрациях выделяется с молоком); ХПН, неспецифический язвенный колит (в т. ч. в анамнезе).

Режим дозирования. Взрослым и детям с массой тела 50 кг и более: при неосложненных инфекциях, а также при инфекциях мочевыводящих путей — в/м или в/в, по 1 г каждые 8-12 ч; при неосложненной острой гонорее — в/м, 1 г однократно; при инфекциях сред-

ней тяжести — в/м или в/в, по 1-2 г каждые 12 ч; при тяжелом течении инфекций, например при менингите, — в/в, по 2 г каждые 4-8 ч, максимальная суточная доза — 12 г. Продолжительность лечения устанавливают индивидуально.

С целью профилактики развития инфекций перед хирургической операцией вводят во время вводной общей анестезии однократно 1 г. При необходимости введение повторяют через 6-12 ч.

При кесаревом сечении — в момент наложения зажимов на пупочную вену — в/в, 1 г, затем через 6 ч и 12 ч после первой дозы — дополнительно по 1 г.

При КК 20 мл/мин/1.73 кв. м и менее суточную дозу уменьшают в 2 раза.

Недоношенным и новорожденным до 1 нед — в/в, 50 мг/кг каждые 12 ч; в возрасте 1-4 нед — в/в, 50 мг/кг каждые 8 ч; детям, массой тела до 50 кг — в/в или в/м, 50-180 мг/кг в 4-6 введений. При тяжелом течении инфекций, в т. ч. менингите, суточную дозу детям увеличивают до 100-200 мг/кг, в/м или в/в, в 4-6 приемов, максимальная суточная доза — 12 г.

Правила приготовления инъекционных растворов: для в/в инъекции в качестве растворителя используют воду для инъекций (0.5-1 г разводят в 4 мл растворителя, 2 г — в 10 мл); для в/в инфузии в качестве растворителя используют 0.9 % раствор NaCl или 5 % раствор декстрозы (1-2 г разводят в 50-100 мл растворителя). Продолжительность инфузии — 50-60 мин. Для в/м введения используют воду для инъекций или 1 % раствор лидокаина (для дозы препарата 500 мг — 2 мл, для дозы 1 г — 4 мл).

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, озноб или лихорадка, сыпь, кожный зуд, редко — бронхоспазм, эозинофилия, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), ангионевротический отек, редко — анафилактический шок.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение.

Местные реакции: флебит, болезненность по ходу вены, болезненность и инфильтрат в месте в/м введения.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, олигурия, интерстициальный нефрит.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея или запоры, метеоризм, боль в животе, дисбактериоз, нарушение функции печени, редко — стоматит, глоссит, псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны органов кроветворения: гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, гипокоагуляция.

Со стороны ССС: потенциально жизнеопасные аритмии после быстрого болюсного введения в центральную вену.

Лабораторные показатели: азотемия, повышение концентрации мочевины в крови, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, положительная реакция Кумбса.

Прочие: суперинфекция (в частности, кандидозный вагинит).

Передозировка. Симптомы: судороги, энцефалопатия (в случае введения больших доз, особенно у больных с почечной недостаточностью), тремор, нервно-мышечная возбудимость.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие. Увеличивает риск кровотечений при сочетании с антиагрегантами, НПВП.

Не приводит к развитию дисульфирамоподобных реакций при совместном применении с этанолом.

Вероятность поражения почек увеличивается при одновременном приеме с аминогликозидами, полимиксином В и «петлевыми» диуретиками.

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, увеличивают плазменные концентрации цефотаксима и замедляют его выведение.

Фармацевтически несовместим с растворами других антибиотиков в одном шприце или капельнице.

Особые указания. В первые недели лечения может возникнуть псевдомембранозный колит, проявляющийся тяжелой длительной диареей. При этом прекращают прием препарата и назначают адекватную терапию, включая ванкомицин или метронидазол.

Пациенты, имевшие в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, могут иметь повышенную чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам.

При лечении препаратом свыше 10 дней необходим контроль числа форменных элементов крови.

Во время лечения цефотаксимом возможно получение ложноположительной пробы Кумбса и ложноположительной реакции мочи на глюкозу.

Во время лечения нельзя употреблять этанол — возможны эффекты, сходные с действием дисульфирама (гиперемия лица, спазм в животе и в области желудка, тошнота, рвота, головная боль, снижение АД, тахикардия, одышка).

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

▣ ЦЕФТАЗИДИМ

Фарм. группа: антибиотик-цефалоспорин.

Синонимы: Биотум; Вицеф; Кефадим; Орзид; Тизим; Фортадин; Фортазим; Фортоферин; Фортум; Цефзид; Цефтазидим; Цефтазидим-АКОС; Цефтидин.

Формы выпуска. Парентерально: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0.5; 1 г, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0.5; 1; 2 г, порошок для приготовления раствора для инъекций 0.5; 1; 2 г, 250 мг.

Химическое название. [6R-бальфа,7бета(Z)]-1-[[[7-(2-Амино-4тиазолил)](1-карбокси-1-метилэтокс)имино]ацетил]амино-2-карбокси-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-3-ил]метил]пиридиния гидроксид (внутренняя соль).

Фармакологическое действие. Цефалоспориновый антибиотик III поколения для парентерального применения. Действует бактерицидно (нарушает синтез клеточной стенки микроорганизмов). Обладает широким спектром действия. Устойчив к действию большинства β-лактамаз. Действует на многие штаммы, устойчивые к ампициллину и другим цефалоспорином.

Активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Pseudomonas spp.*, в т. ч. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, в т. ч. *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, включая *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Citro-*

bacter spp., включая *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Pasteurella multocida*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, устойчивые к ампициллину);

грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу штаммы, чувствительные к метициллину), *Streptococcus pyogenes* (группа А бета-гемолитический стрептококк), *Streptococcus agalactiae* (группа В), *Streptococcus pneumoniae*;

анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides spp.* (многие штаммы *Bacteroides fragilis* резистентны).

Неактивен в отношении устойчивых к метициллину *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus faecalis*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter spp.* и *Clostridium difficile*.

Активен *in vitro* против большинства штаммов следующих организмов (клиническое значение этой активности неизвестно): *Clostridium perfringens*, не включая *Clostridium difficile*, *Acinetobacter spp.*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Providencia spp.*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Yersinia enterocolitica*.

Фармакокинетика. C_{\max} после в/м введения в дозах 0.5 и 1 г — 17 и 39 мг/л соответственно, TC_{\max} — 1 ч. C_{\max} после в/в болюсного введения в дозах 0.5, 1 или 2 г — 42; 69 и 170 мг/л соответственно. Терапевтически эффективные сывороточные концентрации сохраняются через 8-12 ч после в/в и в/м введения. Связь с белками плазмы — менее 10 %. Концентрации цефтазидима, превышающие МПК для большинства распространенных патогенных микроорганизмов, могут быть достигнуты в костной ткани, тканях сердца, желчи, мокроте, синовиальной жидкости, внутриглазной, плевральной и перитонеальной жидкостях. Легко проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком. При отсутствии воспалительного процесса плохо проникает через ГЭБ. При менингите концентрация в СМЖ достигает терапевтического уровня (4-20 мг/л и выше). $T_{1/2}$ — 1.9 ч, у новорожденных — в 3-4 раза продолжительнее; при гемодиализе — 3-5 ч. Не метаболизируется в печени. Выводится почками (80-90 % в неизменном виде путем клубочковой фильтрации), в течение 24 ч; с желчью — менее 1 %.

Показания. Инфекции дыхательных путей (бронхит, инфицированные бронхоэктазы, пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры, лечение инфекций легких у больных муковисцидозом); ЛОР-инфекции (средний отит, злокачественное воспаление наружного уха, мастоидит, синусит и др.); инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, пиелит, простатит, цистит, уретрит, абсцесс почки, инфекции, связанные с камнями мочевого пузыря и почек); инфекции мягких тканей (флегмона, рожа, перитонит, раневые инфекции, мастит, язва кожи); инфекции костей и суставов (остеомиелит, септический артрит); инфекции ЖКТ, желчных путей и брюшной полости (холангит, холецистит, эмпиема желчного пузыря, забрюшинные абсцессы, перитонит, дивертикулит, энтероколит); инфекции органов малого таза (гонорея, особенно при гиперчувствительности к антибиотикам пенициллинового ряда); сепсис, менингит; инфекции, связанные с диализом.

Противопоказания. Гиперчувствительность, в т. ч. к другим цефалоспорином.

С осторожностью. Почечная недостаточность, беременность (I триместр), период новорожденности, колит в анамнезе, пациенты с синдромом мальабсорбции (повышен риск снижения протромбиновой активности, особенно у лиц с выраженной почечной и/или печеночной недостаточностью).

Режим дозирования. В/в или в/м. Взрослым назначают по 1 г каждые 8-12 ч или по 2 г с интервалом 12 ч. При тяжелых инфекциях, особенно у пациентов со сниженным иммунитетом (включая пациентов с нейтропенией), — по 2 г каждые 8 ч.

При инфекциях мочевыводящих путей — 0.25 г 2 раза в сутки.

При муковисцидозе, пациентам с инфекциями дыхательной системы, вызванными *Pseudomonas spp.*, — по 30-50 мг/кг/сут в 3 приема.

При операциях на предстательной железе в профилактических целях вводят перед индукцией анестезии 1 г, повторяют введение после удаления катетера. Пожилым пациентам максимальная суточная доза — 3 г.

Детям старше 2 мес назначают по 30-50 мг/кг/сут (за 3 введения), максимальная доза — 6 г/сут; детям со сниженным иммунитетом, муковисцидозом и менингитом — 150 мг/кг/сут в 3 приема, максимальная суточная доза — 6 г. Новорожденным и младенцам в возрасте до 2 мес назначают 30 мг/кг/сут в 2 приема.

При нарушении функции почек начальная доза — 1 г. Поддерживающую дозу подбирают в зависимости от скорости выведения: при КК 50-31 мл/мин — 1 г 2 раза в сутки, 30-16 мл/мин — 1 г 1 раз в сутки, 15-6 мл/мин — 0.5 г 1 раз в сутки; менее 5 мл/мин — 0.5 г 1 раз в 48 ч.

Пациентам с инфекциями тяжелого течения разовую дозу можно увеличить на 50 %, при этом у них следует контролировать концентрацию цефтазидима в сыворотке крови (не должна превышать 40 мг/л).

На фоне гемодиализа поддерживающие дозы рассчитывают с учетом КК, введение проводят после каждого сеанса гемодиализа. На фоне перитонеального диализа помимо в/в введения цефтазидим можно включать в диализный раствор (125-250 мг на 2 л диализного раствора). У пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на непрерывном гемодиализе с использованием артериовенозного шунта, и у пациентов, находящихся на гемофильтрации высокой скорости в отделении интенсивной терапии, рекомендуемые дозы — 1 г/сут ежедневно (за одно или несколько введений).

У пациентов, находящихся на гемофильтрации низкой скорости, назначают дозы, рекомендуемые при нарушении функции почек.

Правила приготовления раствора для инъекций. Для в/м введения порошок цефтазидима растворяют в 1-3 мл растворителя, для в/в и в/в болюсного введения — в 2.5-10 мл, для в/в капельного — в 50 мл. В полученном готовом растворе присутствуют небольшие пузырьки диоксида углерода, что не влияет на эффективность препарата. Растворы стабильны в течение 18 ч при комнатной температуре или 7 дней в холодильнике (5 °С). Легкое пожелтение раствора не влияет на эффективность.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: крапивница, лихорадка, эозинофилия, кожный зуд, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона), ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилактический шок.

Местные реакции: при в/в введении — флебит; при в/м введении — болезненность, жжение, уплотнение в месте инъекции.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, судорожные припадки, энцефалопатия, «порхающий» тремор.

Со стороны мочеполовой системы: кандидозный вагинит.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, токсическая нефропатия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе; колит, холестаз, орофарингеальный кандидоз.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфоцитоз, гемолитическая анемия, геморрагии.

Лабораторные показатели: гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины, ложноположительная реакция мочи на глюкозу, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, гипербилирубинемия, ложноположительная прямая реакция Кумбса, увеличение протромбинового времени.

Передозировка. Симптомы: боль, воспаление, флебит в месте инъекции, головокружение, парестезии, головная боль, судороги у пациентов с почечной недостаточностью, гиперкреатининемия, билирубинемия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, эозинофилия, лейкопения, удлинение протромбинового времени.

Лечение: симптоматическое, в случае почечной недостаточности — перитонеальный диализ или гемодиализ.

Взаимодействие. Фармацевтически несовместим с аминогликозидами, гепарином, ванкомицином. Нельзя использовать раствор натрия гидрокарбоната в качестве растворителя.

«Петлевые» диуретики, аминогликозиды, ванкомицин, клиндамицин снижают клиренс, в результате чего возрастает риск нефротоксического действия.

Бактериостатические антибиотики (в т. ч. хлорамфеникол) снижают действие препарата.

Фармацевтически совместим со следующими растворами: при концентрации от 1 до 40 мг/мл — NaCl 0.9 %; натрия лактат; раствор Гартмана; декстроза 5 %; NaCl 0.225 % и декстроза 5 %; NaCl 0.45 % и декстроза 5 %; NaCl 0.9 % и декстроза 5 %; NaCl 0.18 % и декстроза 4 %; декстроза 10 %; декстран с мол. массой около 40 тыс. Да 10 % в растворе NaCl 0.9 % или в растворе декстрозы 5 %; декстран с мол. массой около 70 тыс. Да 6 % в растворе NaCl 0.9 % или в растворе декстрозы 5 %.

В концентрациях от 0.05 до 0.25 мг/мл цефтазидим совместим с раствором для интраперитонеального диализа (лактат).

Для в/м введения цефтазидим может быть разведен раствором лидокаина гидрохлорида 0.5 % или 1 %. Оба компонента сохраняют активность, если цефтазидим в концентрации 4 мг/мл добавляют к следующим растворам: гидрокортизон (гидрокортизона натрия фосфат) 1 мг/мл в растворе NaCl 0.9 % или растворе декстрозы 5 %; цефуросим (цефуросим натрия) 3 мг/мл в растворе NaCl 0.9 %; клоксациллин (клоксациллин натрия) 4 мг/мл в растворе NaCl 0.9 %; гепарин 10 МЕ/мл или 50 МЕ/мл в растворе NaCl 0.9 %; KCl 10 мЭк/л или 40 мЭк/л в растворе NaCl 0.9 %. При смешивании раствора цефтазидима (500 мг в 1.5 мл воды для инъекций) и метронидазола (500 мг/100 мл) оба компонента сохраняют свою активность.

Особые указания. Пациенты, имевшие в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, могут иметь повышенную чувствительность к цефалоспориновым антибиотикам.

Во время лечения нельзя употреблять этанол.

▣ ЦЕФТИБУТЕН

Фарм. группа: антибиотик-цефалоспорин.

Синоним — Цедекс.

Формы выпуска. *Внутрь*: капсулы 400 мг, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 36 мг/мл.

Химическое название. (+)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Амино-4-тиазолил)-4-карбокситротонамидо]-8-оксо-5-тиа-1-аза бицикло[4,2,0]-окт-2-ен-2-карбоновая кислота.

Фармакологическое действие. Антибиотик из группы цефалоспоринов III поколения, действует бактерицидно, нарушает синтез клеточной стенки бактерий. Устойчив к β -лактамазам.

Активен в отношении грамположительных бактерий: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (за исключением пенициллиноустойчивых штаммов);

грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella*), включая штаммы, продуцирующие β -лактамазу.

Неактивен в отношении *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Listeria spp.*, *Flavobacterium spp.* и *Pseudomonas spp.*, *Hafnia*.

Обладает слабой активностью в отношении анаэробов, включая большинство видов *Bacteroides spp.*, *Campylobacter spp.*, *Yersinia spp.*

Разрушается цефалоспоринозами хромосомального происхождения *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Bacteroides spp.*

Фармакокинетика. Быстро всасывается из ЖКТ. Пища замедляет всасывание.

Все основные параметры фармакокинетики дозозависимые.

После однократного приема 400 мг кажущийся объем распределения — 0.21 л/кг, C_{max} достигается через 2.6 ч и составляет 15 мкг/мл, AUC — 73.7 мкг/мл/ч, $T_{1/2}$ — 2.4 ч, общий клиренс — 1.3 мл/мин/кг.

Практически не кумулирует (после 7-дневного назначения в дозе 400 мг C_{max} — 17.9 мкг/мл).

Связь с белками плазмы — 65 %, не зависит от концентрации препарата в плазме.

Легко проходит гистогематические барьеры и проникает в легочную ткань, бронхит, трахею, внутреннее ухо, 10 % от введенного количества превращается в транс-изомер, обладающий в 8 раз меньшей противомикробной активностью по сравнению с цис-формой. В плазме и моче преобладает цис-изомер.

Выводится в течение 24 ч 95 % от введенной дозы (в т. ч. 60-70 % в неизменном виде): 56 % — почками, 39 % — с желчью.

У пациентов с нарушением функции почек $T_{1/2}$ увеличивается, общий клиренс уменьшается пропорционально степени тяжести нарушения.

У пожилых пациентов средние значения C_{max} , $T_{1/2}$ и AUC выше, а почечный клиренс ниже, чем у молодых.

Показания. Фарингит, тонзиллит, скарлатина у взрослых и детей; синусит у взрослых, средний отит у детей; острый бронхит, обострение хронического бронхита, острая пневмония; инфекции мочевыводящих путей; энтерит, гастроэнтерит, вызванный *Salmonella*, *Shigella*

или *Escherichia coli*; другие заболевания, вызванные чувствительными возбудителями.

Противопоказания. Гиперчувствительность, младенческий возраст (до 6 мес).

С осторожностью. Беременность, период лактации, хронический колит (в т. ч. в анамнезе).

Режим дозирования. Внутрь, независимо от приема пищи. Взрослым — 400 мг/сут.

При остром синусите, бронхите, обострении хронического бронхита, инфекциях мочевыводящих путей — однократно в суточной дозе. При КК от 49 до 30 мл/мин — 4.5 мг/кг, или 200 мг/сут, или 400 мг с интервалом 48 ч. При КК от 29 до 5 мл/мин — 2.25 мг/кг или 100 мг/сут. Пациентам на гемодиализе (2-3 процедуры в неделю) — 400 мг в конце каждой процедуры. У детей суточная доза — 9 мг/кг (максимальная суточная доза — 400 мг).

При фарингите, тонзиллите, остром бронхите, остром отите, инфекциях мочевыводящих путей суточную дозу назначают однократно.

При остром энтерите — по 4.5 мг/кг 2 раза в сутки. У детей старше 12 лет и с массой тела больше 45 кг — дозы для взрослых. Курс лечения — до 10 дней.

Для приготовления суспензии во флакон с порошком добавляют 25 мл воды в 2 приема. Суспензия стабильна в течение 14 дней при температуре от 2 до 8 °С.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, лихорадка, многоформная эксудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона);

Со стороны нервной системы: головная боль, звон в ушах, парестезии, сонливость, бессонница, извращение вкуса, гиперкинезы, судорожный синдром.

Со стороны мочеполовой системы: вагинит.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, токсическая нефропатия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, снижение аппетита, персистирующая диарея, гастрит, рвота, отрыжка, метеоризм, боль в животе, запоры или диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, холестаза, кандидоз, дисбактериоз, псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны органов кроветворения: нейтропения, панцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, кровоточивость, гематурия, гемолитическая анемия.

Лабораторные показатели: ложноположительная реакция на глюкозу, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, повышение концентрации мочевины и активности ЩФ.

Взаимодействие. Повышает эффект непрямых антикоагулянтов (подавляет кишечную микрофлору, снижает протромбиновый индекс).

При одновременном назначении с бактерицидными антибиотиками проявляется синергизм, с бактериостатическими (макролиды, хлорамфеникол, тетрациклины) — антагонизм, усиливает нефротоксичность аминогликозидов.

Диуретики, аминогликозиды, полимиксин В, этакриновая кислота блокируют секрецию цефалоспоринов, повышают их концентрацию в сыворотке крови, удлиняют $T_{1/2}$, усиливают нефротоксичность.

НПВП замедляют выведение цефалоспоринов почками, повышая риск развития кровотечения.

Блокаторы H₂-гистаминорецепторов уменьшают биодоступность вследствие изменения рН желудка.

Особые указания. Возможна перекрестная чувствительность у пациентов с аллергическими реакциями на пенициллин. В случае анафилактических реакций проводят неотложную терапию (эпинефрин, коррекция электролитного баланса, оксигенотерапия, антигистаминные ЛС, ГКС, прессорные амины).

▣ ЦЕФТРИАКСОН

Фарм. группа: антибиотик-цефалоспорин.

Синонимы: Азаран; Биотраксон; Ифициф; Лендацин; Лифаксон; Мегион; Медаксон; Новосеф; Офрамакс; Роцеферин; Роцефин; Стрицеф; Терцеф; Тороцеф; Триаксон; Троксон; Форцеф; Цефаксон; Цефатрин; Цефограм; Цефсон; Цефтриабол; Цефтриаксон; Цефтриаксон Протекс; Цефтриаксон-АКОС; Цефтриаксон-КМП; Цефтриаксон-ПНИТИА; Цефтриаксона натриевая соль; Цефтрифин; Цефtron.

Формы выпуска. *Парентерально:* порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 0.5; 1; 2 г, 250 мг, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0.5; 1 г, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения 0.5; 1; 2 г, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий 2 г, порошок для приготовления раствора для инъекций 0.5; 1; 2 г, 250 мг.

Химическое название. [6R-[бальфа,7бета(Z)]]-7-[[[(2-Амино-4-тиазолил)(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-3-[[[(1,2,5,6-тетрагидро-2-метил-5,6-диоксо-1,2,4-триазин-3-ил)тио]метил]-5-тиа-1-азабидцикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (в виде динатриевой соли).

Фармакологическое действие. Цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия для парентерального введения. Бактерицидная активность обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки бактерий. Отличается устойчивостью к действию большинства β-лактамаз грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

Активен в отношении следующих микроорганизмов: грамположительные аэробы — *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*;

грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (в т. ч. штаммы, образующие пенициллиназу), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella spp.* (в т. ч. *Klebsiella pneumoniae*), *Moraxella catarrhalis*, (включая пенициллинпродуцирующие штаммы), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (в т. ч. штаммы, образующие пенициллиназу), *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia spp.* (в т. ч. *Serratia marcescens*); отдельные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* также чувствительны; анаэробы: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium spp.* (кроме *Clostridium difficile*), *Peptostreptococcus spp.*

Обладает активностью *in vitro* в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов, хотя клиническое значение этого неизвестно: *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Providencia spp.*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella spp.* (включая *Salmonella typhi*), *Shigella spp.*; *Streptococcus agalactiae*, *Bacteroides bivius*, *Bacteroides melaninogenicus*.

Метициллиноустойчивые стафилококки устойчивы и к цефалоспорином, в т. ч. к цефтриаксону, многие штаммы стрептококков группы D и энтерококков, в т. ч. *Enterococcus faecalis*, также устойчивы к цефтриаксону.

Фармакокинетика. Биодоступность — 100 %, $T_{C_{max}}$ после в/м введения — 2-3 ч, после в/в введения — в конце инфузии. C_{max} после в/м введения в дозах 0.5 и 1 г — 38 и 76 мкг/мл соответственно. C_{max} при в/в введении в дозах 500 мг, 1 и 2 г — 82, 151 и 257 мкг/мл соответственно. У взрослых через 2-24 ч после введения в дозе 50 мг/кг концентрация в СМЖ во много раз превосходит МПК для наиболее распространенных возбудителей менингита. Хорошо проникает в СМЖ при воспалении мозговых оболочек. Связь с белками плазмы — 83-96 %. Объем распределения — 0.12-0.14 л/кг (5.78-13.5 л), у детей — 0.3 л/кг, плазменный клиренс — 0.58-1.45 л/ч, почечный — 0.32-0.73 л/ч.

$T_{1/2}$ после в/м введения — 5.8-8.7 ч, после в/в введения в дозе 50-75 мг/кг у детей с менингитом — 4.3-4.6 ч; у больных, находящихся на гемодиализе (КК 0-5 мл/мин), — 14.7 ч, при КК — 5-15 мл/мин — 15.7 ч, 16-30 мл/мин — 11.4 ч, 31-60 мл/мин — 12.4 ч.

Выведение в неизмененном виде — 33-67 % почками; 40-50 % — с желчью в кишечник, где происходит инактивация. У новорожденных детей через почки выводится около 70 % препарата. Гемодиализ неэффективен.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: инфекции органов брюшной полости (перитонит, воспалительные заболевания ЖКТ, желчевыводящих путей, в т. ч. холангит, эмпиема желчного пузыря), заболевания верхних и нижних дыхательных путей (в т. ч. пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры), инфекции костей, суставов, кожи и мягких тканей, урогенитальной зоны (в т. ч. гонорея, пиелонефрит), бактериальный менингит и эндокардит, сепсис, инфицированные раны и ожоги, мягкий шанкр и сифилис, болезнь Лайма (боррелиоз), брюшной тиф, сальмонеллез и сальмонеллезное носительство.

Профилактика послеоперационной инфекции.

Инфекционные заболевания у лиц с ослабленным иммунитетом.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим цефалоспорином, пенициллинам, карбапенемам).

С осторожностью. Гипербилирубинемия у новорожденных, недоношенные дети, почечная и/или печеночная недостаточность, неспецифический язвенный колит, энтерит или колит, связанный с применением антибактериальных ЛС, беременность, период лактации.

Режим дозирования. В/в, в/м. Взрослым и детям старше 12 лет — по 1-2 г 1 раз в сутки или 0.5-1 г каждые 12 ч, суточная доза не должна превышать 4 г. Для новорожденных (до 2 нед) — 20-50 мг/кг/сут. Для грудных детей и детей до 12 лет суточная доза — 20-80 мг/кг. У детей с массой тела 50 кг и выше применяют дозы для взрослых.

Дозу более 50 мг/кг массы тела необходимо назначать в виде в/в инфузии в течение 30 мин. Длительность курса зависит от характера и тяжести заболевания.

При гонорее — в/м однократно, 250 мг.

Для профилактики послеоперационных осложнений — однократно, 1-2 г (в зависимости от степени опасности заражения) за 30-90 мин до начала операции. При операциях на толстой и прямой кишке рекомендуют дополнительное введение препарата из группы 5-нитроимидазолов.

При бактериальном менингите у грудных детей и детей младшего возраста — 100 мг/кг (но не более 4 г) 1 раз в сутки. Продолжительность лечения зависит от возбудителя и может составлять от 4 дней для *Neisseria meningitidis* до 10-14 дней для чувствительных штаммов *Enterobacteriaceae*.

Детям с инфекциями кожи и мягких тканей — в суточной дозе 50-75 мг/кг 1 раз в сутки или 25-37.5 мг/кг каждые 12 ч, не более 2 г/сут. При тяжелых инфекциях другой локализации — 25-37.5 мг/кг каждые 12 ч, не более 2 г/сут.

При среднем отите — в/м, однократно, 50 мг/кг, не более 1 г.

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы требуется лишь при КК ниже 10 мл/мин. В этом случае суточная доза не должна превышать 2 г.

Правила приготовления и введения растворов: следует использовать только свежеприготовленные растворы. Для в/м введения 0.25 или 0.5 г препарата растворяют в 2 мл, а 1 г — в 3.5 мл 1 % раствора лидокаина. Рекомендуют вводить не более 1 г в одну ягодицу.

Для в/в инъекции 0.25 г или 0.5 г растворяют в 5 мл, а 1 г — в 10 мл воды для инъекций. Вводят в/в медленно (2-4 мин).

Для в/в инфузий растворяют 2 г в 40 мл раствора, не содержащего Ca^{2+} (0.9 % раствор NaCl, 5 % или 10 % раствор декстрозы, 5 % раствор леулозы). Дозы 50 мг/кг и более следует вводить в/в капельно, в течение 30 мин.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: лихорадка, эозинофилия, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд, мультиформная экссудативная эритема, отеки, анафилактический шок, сывороточная болезнь, озноб.

Местные реакции: при в/в введении — флебиты, болезненность по ходу вены; в/м введение — болезненность в месте введения.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение.

Со стороны мочевыделительной системы: олигурия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, нарушение вкуса, метеоризм, стоматит, глоссит, диарея, псевдомембранозный энтероколит; псевдохолелитиаз желчного пузыря («sludge»-синдром), кандидамикоз и другие суперинфекции.

Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, лейкоцитоз, лимфопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, базофилия, гематурия; носовые кровотечения, гемолитическая анемия.

Лабораторные показатели: увеличение (уменьшение) протромбинового времени, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины, глюкозурия.

Взаимодействие. Цефтриаксон и аминогликозиды обладают синергизмом в отношении многих грамотрицательных бактерий.

Несовместим с этанолом.

НПВП и другие ингибиторы агрегации тромбоцитов увеличивают вероятность кровотечения.

При одновременном применении с «петлевыми» диуретиками и другими нефротоксичными ЛС возрастает риск развития нефротоксического действия.

Фармацевтически несовместим с растворами, содержащими другие антибиотики.

Особые указания. Цефтриаксон применяется только в условиях стационара.

При одновременной тяжелой почечной и печеночной недостаточности, у больных, находящихся на гемодиализе, следует регулярно определять концентрацию препарата в плазме.

При длительном лечении необходимо регулярно контролировать картину периферической крови, показатели функционального состояния печени и почек.

В редких случаях при УЗИ желчного пузыря отмечаются затемнения, которые исчезают после прекращения лечения. Даже если это явление сопровождается болями в правом подреберье, рекомендуют продолжение назначения антибиотика и проведение симптоматического лечения.

Во время лечения противопоказано употребление этанола — возможны дисульфирамоподобные эффекты (гиперемия лица, спазм в животе и в области желудка, тошнота, рвота, головная боль, снижение АД, тахикардия, одышка).

Свежеприготовленные растворы цефтриаксона физически и химически стабильны в течение 6 ч при комнатной температуре.

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Пожилым и ослабленным больным может потребоваться назначение витамина К.

☐ **ЦЕФУРОКСИМ**

Фарм. группа: антибиотик-цефалоспориин.

Синонимы: Аксетин; Зинацеф; Зиннат; Кетоцеф; Суперо; Цефуксим; Цефурабол.

Формы выпуска. *Внутрь:* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 125, 250 мг, 125, 250 мг/5 мл, таблетки покрытые оболочкой 0.5 г, 125, 250 мг;

Парентерально: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 0.75 г, 250 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций 0.75, 1.5 г, 250 мг.

Химическое название. [6R-[бальфа,7бета-(Z)]] -3[[[Аминокарбонил)окси]метил]-7-[[2-фуранил(метоксиимино)ацетил]амино]-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота (в виде аксетила, гидрохлорида или натриевой соли)

Фармакологическое действие. Цефалоспориновый антибиотик II поколения для перорального и парентерального применения. Действует бактерицидно (нарушает синтез клеточной стенки бактерий). Обладает широким спектром противомикробного действия.

Высокоактивен в отношении грамположительных микроорганизмов, включая штаммы, устойчивые к пеницилинам (за исключением штаммов, резистентных к метициллину), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (и другие бета-гемолитические стрептококки), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* группы В (*Streptococcus agalactiae*), *Streptococcus mitis* (группы *viridans*), *Bordetella pertussis*, большинство *Clostridium spp.*;

грамотрицательных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *Proteus rettgeri*, *Haemophilus influenzae*, включая штаммы, резистентные к ампициллину; *Haemophilus parainfluenzae*, включая штаммы, резистентные к ампициллину; *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, включая штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пеницилиназу, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella spp.*, *Borrelia burgdorferi*);

грамположительных и грамотрицательных анаэробов (*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Propionibacterium* spp.).

К цефуроксиму нечувствительны: *Clostridium difficile*, *Pseudomonas* spp., *Stamphylobacter* spp., *Acinetobacter calcoaceticus*, *Listeria monocytogenes*, устойчивые к метициллину штаммы *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Legionella* spp., *Streptococcus (Enterococcus) faecalis*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Bacteroides fragilis*.

Фармакокинетика. Парентеральное введение: после в/м введения 750 мг C_{\max} достигается через 15-60 мин и составляет 27 мкг/мл. При в/в введении 750 мг и 1.5 г C_{\max} через 15 мин составляет 50 и 100 мкг/мл соответственно. Терапевтическая концентрация сохраняется 5.3 и 8 ч соответственно.

$T_{1/2}$ при в/в и в/м введении — 1.3-1.5 ч, у новорожденных детей — 2-2.5 ч.

Связь с белками плазмы — 33-50 %.

Не метаболизируется в печени.

Выводится почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции 85-90 % в неизменном виде в течение 8 ч (большая часть препарата выводится в течение первых 6 ч, создавая при этом высокие концентрации в моче); через 24 ч выводится полностью (50 % — путем канальцевой секреции, 50 % — путем клубочковой фильтрации).

Терапевтические концентрации регистрируются в плевральной жидкости, желчи, мокроте, миокарде, коже и мягких тканях. Концентрации цефуроксима, превышающие МПК для большинства микроорганизмов, могут быть достигнуты в костной ткани, синовиальной и внутриглазной жидкостях. При менингите проникает через ГЭБ. Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко.

Внутри: хорошо всасывается и быстро гидролизуется в слизистой оболочке кишечника, распределяется в экстрацеллюлярной жидкости. Биодоступность после еды повышается (до 37-52 %).

C_{\max} в плазме создается после применения таблеток через 2.5-3 ч, супензии — 2.5-3.5 ч, $T_{1/2}$ — 1.2-1.3 ч и 1.4-1.9 ч соответственно.

Выводится в неизменном виде почками: у взрослых 50 % дозы — через 12 ч. При нарушении функции почек $T_{1/2}$ удлинится.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: заболевания дыхательных путей (бронхит, пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры и др.), ЛОР-органов (синусит, тонзиллит, фарингит, отит и др.), мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, бессимптомная бактериурия, гонорея и др.), кожи и мягких тканей (рожа, пиодермия, импетиго, фурункулез, флегмона, раневая инфекция, эризипелоид и др.), костей и суставов (остеомиелит, септический артрит и др.), органов малого таза (эндометрит, аднексит, цервицит), сепсис, менингит, болезнь Лайма (боррелиоз), профилактика инфекционных осложнений при операциях на органах грудной клетки, брюшной полости, таза, суставов, (в т. ч. при операциях на легких, сердце, пищеводе, в сосудистой хирургии при высокой степени риска инфекционных осложнений, при ортопедических операциях).

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим цефалоспорином, пенициллинам и карбапенемам).

С осторожностью. Период новорожденности, недоношенность, ХПН, кровотечения и заболевания ЖКТ (в т. ч. в анамнезе, неспеци-

фический язвенный колит), ослабленные и истощенные пациенты, беременность, период лактации.

Режим дозирования. В/м, в/в или внутрь. В/в и в/м взрослым назначают по 750 мг 3 раза в сутки; при инфекциях тяжелого течения — дозу увеличивают до 1500 мг 3-4 раза в сутки (при необходимости интервал между введениями может быть сокращен до 6 ч). Средняя суточная доза — 3-6 г.

Детям назначают по 30-100 мг/кг/сут в 3-4 приема. При большинстве инфекций оптимальная доза составляет 60 мг/кг/сут. Новорожденным и детям до 3 мес назначают 30 мг/кг/сут в 2-3 приема.

При гонорее — в/м, 1500 мг однократно (или в виде 2 инъекций по 750 мг с введением в разные области, например в обе ягодичные мышцы).

При бактериальном менингите — в/в, по 3 г каждые 8 ч; детям младшего и старшего возраста — 150-250 мг/кг/сут в 3-4 приема, новорожденным — 100 мг/кг/сут.

При операциях на брюшной полости, органах таза и при ортопедических операциях — в/в, 1500 мг при индукции анестезии, затем дополнительно — в/м, 750 мг, через 8 и 16 ч после операции.

При операциях на сердце, легких, пищевом тракте и сосудах — в/в, 1500 мг при индукции анестезии, затем — в/м, по 750 мг 3 раза в сутки в течение последующих 24-48 ч.

При пневмонии — в/м или в/в, по 1500 мг 2-3 раза в сутки в течение 48-72 ч, затем переходят на прием внутрь, по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7-10 дней.

При обострении хронического бронхита назначают в/м или в/в, по 750 мг 2-3 раза в сутки в течение 48-72 ч, затем переходят на прием внутрь, по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5-10 дней.

При ХПН необходима коррекция режима дозирования: при КК 10-20 мл/мин назначают в/в или в/м по 750 мг 2 раза в сутки, при КК менее 10 мл/мин — по 750 мг 1 раз в сутки.

Пациентам, находящимся на непрерывном гемодиализе с использованием артериовенозного шунта или на гемофильтрации высокой скорости в отделениях интенсивной терапии, назначают 750 мг 2 раза в сутки; для пациентов, находящихся на гемофильтрации низкой скорости, назначают дозы, рекомендуемые при нарушении функции почек.

Побочные эффекты. Аллергические реакции: озноб, сыпь, зуд, крапивница, редко — мультиформная экссудативная эритема, бронхоспазм, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса—Джонсона), анафилактический шок.

Местные реакции: раздражение, инфильтрат и боль в месте введения, флебит.

Со стороны мочеполовой системы: зуд в промежности, вагинит.

Со стороны ЦНС: судороги.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, дизурия.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота, спазмы и боль в животе, изъязвления слизистой оболочки полости рта, кандидоз полости рта, редко — псевдомембранозный энтероколит.

Со стороны органов чувств: снижение слуха.

Со стороны органов кроветворения: гемолитическая анемия.

Лабораторные показатели: повышение активности «печеночных» ферментов, ЩФ, ЛДГ, гипербилирубинемия.

Передозировка. Симптомы: возбуждение ЦНС, судороги.

Лечение: назначение противоэпилептических ЛС, контроль и поддержание жизненно важных функций организма, гемодиализ и перитонеальный диализ.

Взаимодействие. Одновременное пероральное назначение «петлевых» диуретиков замедляет канальцевую секрецию, снижает почечный клиренс, повышает концентрацию в плазме и увеличивает $T_{1/2}$ цефуроксима.

При одновременном применении с аминогликозидами и диуретиками повышается риск возникновения нефротоксических эффектов.

ЛС, снижающие кислотность желудочного сока, уменьшают всасывание цефуроксима и его биодоступность.

Фармацевтически совместим с водными растворами, содержащими до 1 % лидокаина гидрохлорида, 0,9 % раствором NaCl, 5 % и 10 % раствором декстрозы, 0,18 % раствором NaCl и 4 % раствором декстрозы, 5 % раствором декстрозы и 0,9 % раствором NaCl, раствором Рингера, раствором Хартмана, раствором натрия лактата, гепарином (10 и 50 ЕД/мл) в 0,9 % растворе NaCl.

Фармацевтически несовместим с аминогликозидами, раствором натрия гидрокарбоната 2,74 %.

Особые указания. Пациенты, имевшие в анамнезе аллергические реакции на пенициллины, могут иметь гиперчувствительность к цефалоспориновым антибиотикам. В процессе лечения необходим контроль функции почек, особенно у больных, получающих препарат в высоких дозах. Лечение продолжают в течение 48-72 ч после исчезновения симптомов, в случае инфекций, вызванных *Streptococcus pyogenes*, курс лечения — не менее 7-10 дней.

Во время лечения возможна ложноположительная прямая реакция Кумбса и ложноположительная реакция мочи на глюкозу.

Готовый к употреблению раствор можно хранить при комнатной температуре в течение 7 ч, в холодильнике — в течение 48 ч. Допускается применение пожелтевшего за время хранения раствора.

У пациентов, получающих цефуроксим, при определении концентрации глюкозы в крови рекомендуют использовать тесты с глюкозооксидазой или гексокиназой.

При переходе от парентерального введения к приему внутрь следует учитывать тяжесть инфекции, чувствительность микроорганизмов и общее состояние пациента. Если через 72 ч после приема цефуроксима внутрь не отмечается улучшения, необходимо продолжить парентеральное введение.

▣ ЦИКЛОПИРОКС

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синоним — Батрафен.

Формы выпуска. *Наружно*: крем для наружного применения 1 %, раствор для наружного применения 8 %;

Вагинально: крем вагинальный 10 мг/г.

Химическое название. 6-Циклогексил-1-гидрокси-4-метил-2-(1H)-пиридинон (и в виде оламина).

Фармакологическое действие. Противогрибковый препарат широкого спектра действия. Активен в отношении: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton equinum*, *Trichophyton concentricum*, *Trichophyton epilans*, *Trichophyton ferrugineum*, *Trichophyton gal-*

Inae, Trichophyton schoenleinii, Trichophyton soudanense, Trichophyton terrestre, Trichophyton violaceum, Microsporium canis, Microsporium gypseum, Microsporium audouini, Microsporium langeroni, Microsporium nanum, Epidermophyton floccosum, Candida (Candida albicans, Candida tropicalis, Candida krusei, Candida parapsilosis, Candida pseudotropicalis, Candida lipolytica, Candida quilliermondii, Candida brumptii, Candida utilis, Candida viswanathii), Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Sporotrichum schenckii, Torulopsis glabrata, Blastomyces dermatidis, Paracoccidioides brasiliensis, Saccharomyces cerevisiae, Torula Bergeri, Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus, Aspergillus niger, Penicillium chrysogenum, Penicillium notatum, Absidia corymbifera, Mucor miehei, Paecilomyces varioti, Fusarium solani, Madurella grisea, Madurella mycetomi, Allescheria boydii, Cladosporium carrionii, Cladosporium trichoides, Philophora jeanselmei, Philophora pedrosoi, Philophora gougerotii, Hormodendrum dermatidis, Pyrenochaeta romeroi, Leptosphaeria senegalensis. Обладает антибактериальным действием в отношении грамположительных и большинства грамотрицательных возбудителей. Подавляет развитие микоплазм и трихомонад.

Фармакокинетика. Значения фунгицидных концентраций при однократном применении превышают МПК в 20-30 раз (МПК для дерматофитов, грибов рода кандиды, плесневых и дрожжеподобных грибов — 0.98-3.9 мкг/мл, МПК для микоплазмы и *Trichomonas vaginalis* — 7.8-31.3 мкг/мл).

При нанесении на обширные поверхности (750 кв. см) и на длительное время (6 ч и более) может обнаруживаться в крови (1.3 % дозы), при этом 94-97 % связывается с белками плазмы, $T_{1/2}$ составляет около 1.7 ч, выводится почками.

Показания. Лечение и профилактика грибковых инфекции кожи и слизистых оболочек (в т. ч. разноцветного лишая, онихомикозов, грибковых вагинитов и вульвовагинитов).

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст (до 10 лет).

Режим дозирования. Наружно, интравагинально.

Раствор для наружного применения или крем: наносят на пораженные участки и слегка втирают 2 раза в день. Лечение следует проводить до исчезновения кожных явлений (как правило, 2 нед.). Для предупреждения рецидивов рекомендуется продолжать лечение еще в течение 1-2 нед после исчезновения симптомов.

Для профилактики микозов порошок для наружного применения (пудру) насыпают в носки и/или обувь.

При лечении и профилактике вагинитов и вульвовагинитов используют вагинальные лекарственные формы — крем для интравагинального применения, суппозитории вагинальные или раствор (в виде спринцевания). Раствор: для спринцевания применяют 0.2 % раствор из одноразового флакона с наконечником 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Крем вагинальный: 1 раз в сутки вечером, перед сном вводят глубоко во влагалище с помощью прилагаемого аппликатора одноразового действия (1 доза — 5 г). Для каждой процедуры используют новый одноразовый аппликатор. Для предупреждения повторной инфекции необходимо дополнительно обрабатывать соседние с влагалищем участки кожи (наружные половые органы вплоть до заднего прохода). Для этого, выдавив из тюбика небольшое количество крема, наносят его на обрабатываемый участок с помощью ватного тампона. Продолжительность лечения — 6 дней, при необходимости курс лечения продолжают до 14 дней.

Вагинальные суппозитории: по 1 суппозиторию (100 мг) 1 раз в сутки в течение 3-6 дней, в зависимости от тяжести заболевания. Не исключается возможность «пинг-понг» эффекта. Для предупреждения реинфицирования необходимо одновременное лечение половых партнеров.

Лечение онихомикозов: продолжительность — от 4 до 28 нед, в зависимости от тяжести случая, средняя продолжительность — около 12 нед.

Раствор следует наносить несколько раз в день, крем — вечером. В целях повышения эффективности лечения необходимо регулярно стачивать весь измененный материал ногтей и применять защитную повязку из пленки (вечером втирают в ноготь большое количество крема, дают ему немного просохнуть и перевязывают; утром повязку удаляют и несколько раз в течение дня втирают в ноготь раствор препарата).

Лак наносят тонким слоем на пораженный ноготь 1 раз в сутки в течение первого месяца через день, второго — 2 раза в неделю, третьего — 1 раз в неделю. Длительность применения не должна превышать 6 мес. 1 раз в неделю лак удаляют с помощью обычного растворителя либо после теплой ванночки соскабливают верхний его слой.

Побочные эффекты. Местные реакции (редко): зуд, жжение или раздражение кожи, гиперемия и шелушение кожи около пораженного ногтя; аллергические реакции.

Взаимодействие. Эффект повышают системные противогрибковые ЛС.

Особые указания. Следует избегать попадания раствора и крема в глаза.

Рекомендуется одновременное лечение половых партнеров.

Во время лечения не рекомендуется использовать косметический лак для ногтей.

При длительном наружном применении препарата возможны явления сенсibilизации.

▣ ЦИКЛОСЕРИН

Фарм. группа: антибиотик.

Синонимы: Коксерин; Майзер; Циклосерин.

Формы выпуска. *Внутрь:* капсулы 250 мг.

Химическое название. (R)-4-Амино-3-изоксазолидинон.

Фармакологическое действие. Бактерицидный антибиотик широкого спектра действия, нарушает синтез клеточной стенки, действуя как конкурентный антагонист D-аланина, подавляет ферменты, ответственные за синтез клеточной стенки.

Активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в концентрации 10-100 мг/л — *Rickettsia spp.*, *Treponema spp.* МПК по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* составляет 3-25 мг/л на жидкой и 10-20 мг/л и более — на плотной питательной среде. Лекарственная устойчивость возникает медленно (после 6 мес лечения развивается в 20-60 % случаев).

Фармакокинетика. Абсорбция после перорального приема — 70-90 %. Практически не связывается с белками плазмы.

C_{\max} — 3-4 ч; пропорционально принятой дозе 0.25; 0.5 и 1 г C_{\max} составляет 6, 24 и 30 мкг/л соответственно. После приема 250 мг каждые 12 ч C_{\max} — 25-30 мкг/мл.

Хорошо проникает в жидкости и ткани организма, включая СМЖ, грудное молоко, желчь, мокроту, лимфатическую ткань, легкие, асцитическую и синовиальную жидкости, плевральный выпот, проходит через плаценту. В брюшной и плевральной полостях содержится 50-100 % от концентрации препарата в сыворотке крови.

Метаболизируется до 35 % введенной дозы. $T_{1/2}$ при нормальной функции почек — 10 ч.

Выводится путем клубочковой фильтрации в неизменном виде: 50 % через 12 ч, 65-70 % в пределах 24-72 ч, небольшие количества — с каловыми массами. При ХПН через 2-3 дня могут возникнуть явления кумуляции.

Показания. Туберкулез (хронические формы, препарат резерва, в составе комбинированной терапии).

Атипичные микобактериальные инфекции (в т. ч. вызванные *Mycobacterium avium*), инфекции мочевыводящих путей.

Противопоказания. Гиперчувствительность, органические заболевания ЦНС, эпилепсия, эпилептические припадки (в т. ч. в анамнезе), нарушения психики (тревожность, психоз, депрессия, в т. ч. в анамнезе), ХСН, ХПН (КК менее 50 мл/мин), алкоголизм, беременность, период лактации.

С осторожностью. Детский возраст.

Режим дозирования. Внутрь, непосредственно перед приемом пищи (при раздражении слизистой оболочки ЖКТ — после еды), взрослым — по 0.25 г каждые 12 ч в течение первых 12 ч, затем при необходимости, с учетом переносимости дозу осторожно увеличивают до 250 мг каждые 6-8 ч под контролем концентрации препарата в сыворотке крови.

Максимальная суточная доза — 1 г. Пациентам старше 60 лет, а также с массой тела менее 50 кг — по 0.25 г 2 раза в сутки. Суточная доза для детей — 0.01-0.02 г/кг (не выше 0.75 г/сут).

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница или сонливость, «кошмарные» сновидения, тревожность, раздражительность, снижение памяти, парестезии, периферический неврит, тремор, эйфория, депрессия, суицидальная настроенность, психоз, эпилептиформные судороги.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, изжога, диарея.

Прочие: лихорадка, усиление кашля.

Передозировка.

Передозировка наблюдается при концентрации циклосерина в плазме 25-30 мг/мл — прием высоких доз, нарушение почечного клиренса; острое отравление может возникнуть при приеме внутрь более 1 г/сут.

Симптомы хронической интоксикации при длительном приеме в дозе более 500 мг/сут: головная боль, головокружение, спутанность сознания, повышенная раздражительность, парестезии, психоз, дизартрия, парез, судороги, кома.

Лечение: симптоматическое, активированный уголь, противоэпилептические ЛС. Для профилактики нейротоксических эффектов вводят пиридоксин в дозе 200-300 мг/сут, противосудорожные и седативные ЛС.

Взаимодействие. Увеличивает скорость выведения пиридоксина почками (может вызывать развитие анемии и периферического неврита, требуется увеличение дозы пиридоксина).

Этанол увеличивает риск развития эпилептических припадков, особенно у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом.

Этионамид повышает риск возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС, особенно судорожного синдрома.

Изониазид увеличивает частоту возникновения головокружения, сонливости.

Особые указания. Предупредить или уменьшить токсическое действие циклосерина можно, назначая в период лечения глутаминовую кислоту по 0.5 г 3-4 раза в сутки (до еды), и ежедневным в/м введением натриевой соли АТФ (1 мл 1 % раствора), пиридоксина 200-300 мг/сут.

Во время лечения необходимо контролировать функцию почек (концентрацию креатинина и азота мочевины в крови) и концентрацию циклосерина в крови (не должна превышать 30 мкг/мл).

Следует ограничить психическое напряжение больных и исключить возможные факторы перегрева (пребывание на солнце с непокрытой головой, горячий душ).

В связи с быстрым развитием устойчивости при монотерапии циклосерином рекомендуется его сочетание с другими противотуберкулезными ЛС.

▣ ЦИПРОФЛОКСАЦИН

Фарм. группа: противомикробное средство — фторхинолон.

Синонимы: Акваципро; Алципро; Веро-Ципрофлоксацин; Ифиципро; Квинтор; Липрохин; Медоциприн; Микрофлукс; Проципро; Реципро; Сифлукс; Цепрова; Циплокс; Ципринол; Ципробай; Ципробид; Ципробрин; Ципровин 250; Ципродар; Ципродокс; Ципролакэр; Ципролет; Ципропан; Ципросан; Ципросин; Ципрофлоксацин; Ципрофлоксацин-АКОС; Ципрофлоксацин-ФПО; Ципрофлоксацина гидрохлорид; Ципроцинал; Цитерал; Цифлуксинал; Цифлоцин; Цифран; Цифран ОД.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки 0.5 г, 250 мг, таблетки покрытые оболочкой 0.5; 0.75 г, 250 мг, таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой 0.5, 1 г;

Парентерально: концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг, раствор для внутривенного введения 2 мг/мл, раствор для инфузий 2 мг/мл, 200 мг.

Химическое название. 1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолин карбоновая кислота (в виде гидрохлорида).

Фармакологическое действие. Противомикробное средство широкого спектра действия, производное фторхинолона, подавляет бактериальную ДНК-гиразу (топоизомеразы II и IV, ответственные за процесс суперспирализации хромосомной ДНК вокруг ядерной РНК, что необходимо для считывания генетической информации), нарушает синтез ДНК, рост и деление бактерий; вызывает выраженные морфологические изменения (в т. ч. клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки.

Действует бактерицидно на грамотрицательные организмы в период покоя и деления (так как не только влияет на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки), на грамположительные микроорганизмы — только в период деления.

Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них ДНК-гиразы. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что де-

лает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклину и многим другим антибиотикам.

К ципрофлоксацину чувствительны грамотрицательные аэробные бактерии: энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Edwardsiella tarda*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Vibrio spp.*, *Yersinia spp.*), другие грамотрицательные бактерии (*Haemophilus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Aeromonas spp.*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria spp.*), некоторые внутриклеточные возбудители — *Legionella pneumophila*, *Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, *Corynebacterium diphtheriae*;

грамположительные аэробные бактерии: *Staphylococcus spp.* (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*), *Streptococcus spp.* (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*).

Большинство стафилококков, устойчивых к метициллину, резистентны и к ципрофлоксацину. Чувствительность *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium avium* (расположенных внутриклеточно) — умеренная (для их подавления требуются высокие концентрации).

К препарату резистентны: *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium difficile*, *Neocardia asteroides*. Не эффективен в отношении *Treponema pallidum*.

Резистентность развивается крайне медленно, поскольку, с одной стороны, после действия ципрофлоксацина практически не остается персистирующих микроорганизмов, а с другой — у бактериальных клеток нет ферментов, инактивирующих его.

Фармакокинетика. При пероральном приеме быстро и достаточно полно всасывается из ЖКТ (преимущественно в двенадцатиперстной и тощей кишке). Прием пищи замедляет всасывание, но не изменяет C_{\max} и биодоступность. Биодоступность — 50-85 %, объем распределения — 2-3.5 л/кг, связь с белками плазмы — 20-40 %. TC_{\max} при пероральном приеме — 60-90 мин, C_{\max} линейно зависит от величины принятой дозы и составляет при дозах 250; 500; 750 и 1000 мг соответственно 1.2; 2.4; 4.3 и 5.4 мкг/мл. Через 12 ч после приема внутрь 250, 500 и 750 мг концентрация препарата в плазме снижается до 0.1; 0.2 и 0.4 мкг/мл соответственно.

После в/в инфузии 200 или 400 мг TC_{\max} — 60 мин, C_{\max} — 2.1 и 4.6 мкг/мл соответственно. Объем распределения — 2-3 л/кг.

Хорошо распределяется в тканях организма (исключая ткань, богатую жирами, например нервную ткань). Концентрация в тканях в 2-12 раз выше, чем в плазме. Терапевтические концентрации достигаются в слюне, миндалинах, печени, желчном пузыре, желчи, кишечнике, органах брюшной полости и малого таза, матке, семенной жидкости, ткани простаты, эндометрии, фаллопиевых трубах и яичниках, почках и мочевыводящих органах, легочной ткани, бронхиальном секрете, костной ткани, мышцах, синовиальной жидкости и суставных хрящах, перитонеальной жидкости, коже. В СМЖ проникает в небольшом количестве, где его концентрация при отсутствии воспаления мозговых оболочек составляет 6-10 % от таковой в сыворотке крови, а при воспаленных — 14-37 %. Ципрофлоксацин хорошо проникает также в глазную жидкость, бронхиальный секрет,

плевру, брюшину, лимфу, через плаценту. Концентрация ципрофлоксацина в нейтрофилах крови в 2-7 раз выше, чем в сыворотке крови.

Активность несколько снижается при значениях pH менее 6.

Метаболизируется в печени (15-30 %) с образованием малоактивных метаболитов (дизетилципрофлоксацин, сульфоципрофлоксацин, оксоципрофлоксацин, формилципрофлоксацин).

$T_{1/2}$ — около 4 ч при пероральном пути введения и 5-6 ч — при в/в, при ХПН — до 12 ч. Выводится в основном почками путем канальцевой фильтрации и канальцевой секреции в неизменном виде (при приеме внутрь — 40-50 %, при в/в введении — 50-70 %) и в виде метаболитов (при приеме внутрь — 15 %, при в/в введении — 10 %), остальная часть — через ЖКТ. Небольшое количество выводится с грудным молоком. После в/в введения концентрация в моче в течение первых 2 ч после введения почти в 100 раз больше, чем в сыворотке крови, что значительно превосходит МПК для большинства возбудителей инфекций мочевыводящих путей.

Почечный клиренс — 3-5 мл/мин/кг; общий клиренс — 8-10 мл/мин/кг.

При ХПН (КК выше 20 мл/мин) процент выводимого через почки препарата снижается, но кумуляции в организме не происходит вследствие компенсаторного увеличения метаболизма препарата и выведения с каловыми массами. Больным с тяжелой почечной недостаточностью (КК ниже 20 мл/мин/1.73 кв. м) необходимо назначать $1/2$ суточной дозы.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: заболевания дыхательных путей — острый и хронический (в стадии обострения) бронхит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз;

инфекции ЛОР-органов — средний отит, гайморит, фронтит, синусит, мастоидит, тонзиллит, фарингит;

инфекции почек и мочевыводящих путей — цистит, пиелонефрит;

инфекции органов малого таза и половых органов — простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, тубулярный абсцесс, пельвиоперитонит, гонорея, мягкий шанкр, хламидиоз;

инфекции брюшной полости — бактериальные инфекции ЖКТ, желчных путей, перитонит, внутрибрюшинные абсцессы, сальмонеллез, брюшной тиф, кампилобактериоз, иерсиниоз, шигеллез, холера;

инфекции кожи и мягких тканей — инфицированные язвы, раны, ожоги, абсцессы, флегмона;

костей и суставов — остеомиелит, септический артрит;

сепсис; инфекции на фоне иммунодефицита (возникающего при лечении иммунодепрессивными ЛС или у больных с нейтропенией); профилактика инфекций при хирургических вмешательствах.

Противопоказания. Гиперчувствительность, псевдомембранозный колит, детский возраст (до 18 лет — до завершения процесса формирования скелета), беременность, период лактации.

С осторожностью. Выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, психические заболевания, эпилептический синдром, эпилепсия, выраженная почечная и/или печеночная недостаточность, пожилой возраст.

Режим дозирования. Внутрь, по 0.25 г 2-3 раза в сутки, при тяжелом течении инфекций — 0.5-0.75 г 2-3 раза в сутки.

При инфекциях мочевыводящих путей — по 0.25-0.5 г 2 раза в сутки; курс лечения — 7-10 дней.

При неосложненной гонорее — 0.25-0.5 г однократно; при сочетании гонококковой инфекции с хламидийной и микоплазменной — 0.75 г каждые 12 ч в течение 7-10 дней.

При шанкроиде — по 0.5 г 2 раза в день в течение нескольких дней.

При менингококковом носительстве в носоглотке — однократно, 0.5 или 0.75 г.

При хроническом носительстве сальмонелл — внутрь, по 0.25 г 4 раза; курс лечения — до 4 нед. При необходимости дозировка может быть увеличена до 0.5 г 3 раза в сутки.

При пневмонии, остеомиелите — внутрь, по 0.75 г 2 раза в сутки. Продолжительность лечения остеомиелита может составлять до 2 мес.

При инфекциях ЖКТ, вызванных *Staphylococcus aureus*, — по 0.75 г каждые 12 ч в течение 7-28 дней.

Лечение следует продолжать еще не менее 3 дней после нормализации температуры тела или исчезновения клинических симптомов.

При скорости клубочковой фильтрации (КК 31-60 мл/мин/1.73 кв. м или сывороточной концентрации креатинина от 1.4 до 1.9 мг/100 мл) максимальная суточная доза — 1 г. При скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1.73 кв. м или сывороточной концентрации креатинина выше 2 мг/100 мл максимальная суточная доза — 0.5 г.

Если больному проводится гемодиализ или перитонеальный диализ — 0.25-0.5 г/сут, но принимать препарат следует после сеанса гемодиализа.

При тяжелом течении инфекций (например, при рецидивирующем муковисцидозе, инфекциях брюшной полости, костей и суставов), вызванных *Pseudomonas* или стафилококками, при острых пневмониях, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, и при хламидийных инфекциях мочеполовых путей доза должна быть повышена до 0.75 г каждые 12 ч.

Таблетки следует проглатывать целиком с небольшим количеством жидкости после приема пищи. При приеме таблетки натощак активное вещество всасывается быстрее.

В/в капельно: продолжительность инфузии составляет 30 мин при дозе 0.2 г и 60 мин — при дозе 0.4 г. Инфузионные растворы, готовые к использованию, можно совмещать с 0.9 % раствором NaCl, раствором Рингера и Рингер-лактата, 5 % и 10 % раствором декстрозы, 10 % раствором фруктозы, а также раствором, содержащим 5 % раствор декстрозы с 0.225 % или 0.45 % раствором NaCl.

При неосложненных инфекциях мочевыводящих путей, инфекциях нижних отделов дыхательных путей разовая доза — 0.2 г; при осложненных инфекциях верхних отделов мочевыводящих путей, при тяжелом течении инфекций (в т. ч. при пневмонии, остеомиелите) разовая доза — 0.4 г. При необходимости в/в лечения особо тяжелых, угрожающих жизни или рецидивирующих инфекций, вызванных *Pseudomonas*, стафилококками или *Streptococcus pneumoniae*, доза может быть увеличена до 0.4 г с кратностью введения до 3 раз в сутки. Продолжительность лечения при остеомиелите может достигать до 2 мес.

При хроническом носительстве сальмонелл — по 0.2 г 2 раза в сутки; курс лечения — до 4 нед. При необходимости дозировка может быть увеличена до 0.5 г 3 раза в сутки.

При острой гонорее — 0.1 г однократно.

Для профилактики инфекций при хирургических вмешательствах — 0.2-0.4 г за 0.5-1 ч до операции; при продолжительности операции свыше 4 ч вводят повторно в той же дозе.

Средняя длительность лечения: 1 день — при острой неосложненной гонорее и цистите; до 7 дней — при инфекциях почек, мочевыводящих путей и брюшной полости, в течение всего периода нейтропенической фазы — у больных с ослабленными защитными силами организма, но не более 2 мес — при остеомиелите и 7-14 дней — при всех остальных инфекциях. При стрептококковых инфекциях в связи с опасностью поздних осложнений, а также при хламидийных инфекциях лечение должно продолжаться не менее 10 дней. У больных с иммунодефицитом лечение проводят в течение всего периода нейтропении.

Лечение следует проводить еще не менее 3 дней после нормализации температуры тела или исчезновения клинических симптомов.

При скорости клубочковой фильтрации (КК 31-60 мл/мин/1.73 кв. м или сывороточной концентрации креатинина от 1.4 до 1.9 мг/100 мл) максимальная суточная доза — 0.8 г.

При скорости клубочковой фильтрации (КК ниже 30 мл/мин/1.73 кв. м или сывороточной концентрации креатинина выше 2 мг/100 мл) максимальная суточная доза — 0.4 г.

Пожилым пациентам дозу снижают на 30 %.

При перитонитах допустимо использовать интраперитонеальное введение инфузионных растворов в дозе 50 мг 4 раза в сутки на 1 л диализата.

После в/в применения можно продолжить лечение перорально.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, рвота, боль в животе, метеоризм, снижение аппетита, холестатическая желтуха (особенно у пациентов с перенесенными заболеваниями печени), гепатит, гепатонекроз.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, тревожность, тремор, бессонница, «кошмарные» сновидения, периферическая паралгезия (аномалия восприятия чувства боли), повышенное потоотделение, повышение внутричерепного давления, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, а также другие проявления психотических реакций (изредка прогрессирующих до состояний, в которых пациент может причинить себе вред), мигрень, обморочные состояния, тромбоз церебральных артерий.

Со стороны органов чувств: нарушения вкуса и обоняния, нарушение зрения (диплопия, изменение цветовосприятия), шум в ушах, снижение слуха.

Со стороны ССС: тахикардия, нарушения сердечного ритма, снижение АД.

Со стороны кроветворной системы: лейкопения, гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны лабораторных показателей: гипопротромбинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, гипергликемия.

Со стороны мочевыделительной системы: гематурия, кристаллурия (прежде всего при щелочной моче и низком диурезе), гломерулонефрит, дизурия, полиурия, задержка мочи, альбуминурия, уретральные кровотечения, гематурия, снижение азотвыделительной функции почек, интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, образование волдырей, сопровождающихся кровотечениями, и появление маленьких узелков, образующих струпья, лекарственная лихорадка, точечные кровоизлияния на коже (петехии), отек лица или гортани, одышка, эозинофилия, повышенная светочувствительность, васкулит, узловатая эритема, мультиформная экссудативная эритема (в т. ч. синдром Стивенса—Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Прочие: артралгия, артрит, тендовагинит, разрывы сухожилий, асептический миалгия, суперинфекции (кандидоз, псевдомембранозный колит), «приливы» крови к лицу.

Передозировка. Лечение: специфический антидот неизвестен. Необходимо тщательно контролировать состояние больного, провести промывание желудка и другие меры неотложной помощи, обеспечить достаточное поступление жидкости. С помощью гемо- или перитонеального диализа может быть выведено лишь незначительное (менее 10 %) количество препарата.

Взаимодействие. Вследствие снижения активности процессов микросомального окисления в гепатоцитах повышает концентрацию и удлиняет $T_{1/2}$ теофиллина (и других ксантинов, например кофеина), пероральных гипогликемических ЛС, непрямых антикоагулянтов, способствует снижению протромбинового индекса.

При сочетании с другими противомикробными ЛС (β -лактамы, антибиотики, аминогликозиды, клиндамицин, метронидазол) обычно наблюдается синергизм; может успешно применяться в комбинации с азлоциллином и цефтазидимом при инфекциях, вызванных *Pseudomonas spp.*; с мезлоциллином, азлоциллином и другими β -лактамами антибиотиками — при стрептококковых инфекциях; с изоксазолпенициллинами и ванкомицином — при стафилококковых инфекциях; с метронидазолом и клиндамицином — при анаэробных инфекциях.

Усиливает нефротоксическое действие циклоспорина, отмечается увеличение сывороточного креатинина, у таких пациентов необходим контроль этого показателя 2 раза в неделю.

При одновременном приеме усиливает действие непрямых антикоагулянтов.

Пероральный прием совместно с Fe-содержащими ЛС, сукральфатом и антацидными ЛС, содержащими Mg^{2+} , Ca^{2+} и Al^{3+} , приводит к снижению всасывания ципрофлоксацина, поэтому его следует назначать за 1-2 ч до или через 4 ч после приема вышеуказанных ЛС.

НПВП (исключая АСК) повышают риск развития судорог.

Диданозин снижает всасывание ципрофлоксацина вследствие образования с ним комплексов с содержащимися в диданозине Al^{3+} и Mg^{2+} .

Метоклопрамид ускоряет абсорбцию, что приводит к уменьшению времени достижения его C_{max} .

Совместное назначение урикозурических ЛС приводит к замедлению выведения (до 50 %) и повышению плазменной концентрации ципрофлоксацина.

Инфузионный раствор фармацевтически несовместим со всеми инфузионными растворами и ЛС, которые физико-химически неустойчивы при кислой среде (рН инфузионного раствора ципрофлоксацина — 3.9-4.5). Нельзя смешивать раствор для в/в введения с растворами, имеющими рН более 7.

Особые указания. При одновременном в/в введении ципрофлоксацина и ЛС для общей анестезии из группы производных барбитуровой кислоты необходим постоянный контроль ЧСС, АД, ЭКГ.

Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо также достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи.

Во время лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.

Больным с эпилепсией, приступами судорог в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями мозга, в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС, ципрофлоксацин следует назначать только по «жизненным» показаниям.

При возникновении во время или после лечения тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения.

При появлении болей в сухожилиях или первых признаков тендовагинита лечение следует прекратить (описаны отдельные случаи воспаления и даже разрыва сухожилий во время лечения фторхинолонами).

В период лечения следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами.

☞ ЦИПРОФЛОКСАЦИН

Фарм. группа: противомикробное средство — фторхинолон.

Синонимы: Цилоксан; Циплокс; Ципродокс; Ципролет; Ципролон; Ципромед; Ципрофлоксацин; Ципрофлоксацин-АКОС; Цифран.

Формы выпуска. Местно: капли глазные 3 мг/мл, капли глазные и ушные 3 мг/мл, капли ушные 3 мг/мл, мазь глазная 3 мг/мл.

Химическое название. 1-Циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолин карбоновая кислота (в виде гидрохлорида).

Фармакологическое действие. Противомикробное средство широкого спектра действия, производное фторхинолона, подавляет бактериальную ДНК-гиразу (топоизомеразы II и IV, ответственные за процесс суперспирализации хромосомной ДНК вокруг ядерной РНК, что необходимо для считывания генетической информации), нарушает синтез ДНК, рост и деление бактерий; вызывает выраженные морфологические изменения (в т. ч. клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки.

Действует бактерицидно на грамотрицательные организмы в период покоя и деления (так как не только влияет на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки), на грамположительные микроорганизмы — только в период деления.

Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них ДНК-гиразы. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклинам и многим другим антибиотикам.

К ципрофлоксацину чувствительны грамотрицательные аэробные бактерии: энтеробактерии (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Edwardsiella tarda*, *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Vibrio* spp., *Yersinia* spp.), другие грамотрицательные бактерии (*Haemophilus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Aeromonas* spp., *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria* spp.), некоторые внутриклеточные возбудители — *Legionella pneumophila*, *Brucella* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, *Corynebacterium diphtheriae*;

грамположительные аэробные бактерии: *Staphylococcus* spp. (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*), *Streptococcus* spp. (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*).

Большинство стафилококков, устойчивых к метициллину, резистентны и к ципрофлоксацину. Чувствительность *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium avium* (расположенных внутриклеточно) — умеренная (для их подавления требуются высокие концентрации).

К препарату резистентны: *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium difficile*, *Noctidia asteroides*. Неэффективен в отношении *Treponema pallidum*.

Резистентность развивается крайне медленно, поскольку, с одной стороны, после действия ципрофлоксацина практически не остается персистирующих микроорганизмов, а с другой — у бактериальных клеток нет ферментов, инактивирующих его.

Фармакокинетика. C_{max} в плазме при использовании глазных капель — менее 5 нг/мл. Средняя концентрация — ниже 2.5 нг/мл.

Показания. В офтальмологии: инфекционно-воспалительные заболевания глаз [острый и подострый конъюнктивит, блефарит, блефароконъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, бактериальная язва роговицы, хронический дакриоцистит, мейболит (ячмень), инфекционные поражения глаз после травм или попадания инородных тел], пред- и послеоперационная профилактика инфекционных осложнений в офтальмохирургии.

В оториноларингологии: наружный отит, лечение послеоперационных инфекционных осложнений.

Противопоказания. Гиперчувствительность, вирусный кератит, детский возраст (до 1 года — для глазных капель, 2 года — для глазной мази).

Режим дозирования. Местно. При легкой и умеренно тяжелой инфекции закапывают по 1-2 кап в конъюнктивальный мешок пораженного глаза каждые 4 ч, при тяжелой инфекции — по 2 кап каждый час. После улучшения состояния дозу и частоту инстилляций уменьшают.

При бактериальной язве роговицы: по 1 кап каждые 15 мин в течение 6 ч, затем по 1 кап каждые 30 мин в часы бодрствования; на 2-й день — по 1 кап каждый час в часы бодрствования; с 3-го по 14-й день — по 1 кап каждые 4 ч в часы бодрствования. Если после 14 дней терапии эпителизация не произошла, лечение можно продолжить.

Глазную мазь закладывают за нижнее веко пораженного глаза.

Побочные эффекты. Аллергические реакции, зуд, жжение, легкая болезненность и гиперемия конъюнктивы или в области барабанной

перепонки, тошнота, редко — отек век, светобоязнь, слезотечение, ощущение инородного тела в глазах, неприятный привкус во рту сразу после закапывания, снижение остроты зрения, появление белого кристаллического преципитата у больных с язвой роговицы, кератит, кератопатия, появление пятен или инфильтрация роговицы, развитие суперинфекции.

Особые указания. Раствор в виде глазных капель не предназначен для внутриглазных инъекций. При использовании других офтальмологических ЛС интервал между их введением должен составлять не менее 5 мин.

ЭКОНАЗОЛ

Фарм. группа: противогрибковое средство.

Синонимы: Гино-Певарил; Ифенек; Певарил; Экалин; Экодакс; Экомикол; Эконазол-ЛХ.

Формы выпуска. *Наружно:* аэрозоль для наружного применения 1 %, крем для наружного применения 1 %, порошок для наружного применения 1 %, раствор для наружного применения 1 %;

Вагинально: суппозитории вагинальные 50, 150 мг.

Химическое название. 1-[2-[4-Хлорфенил)метокси]-2-(2,4-дихлорфенил)этил]-1Н-имидазол (в виде нитрата).

Фармакологическое действие. Противогрибковый препарат широкого спектра для местного применения, производное имидазола. Оказывает фунгицидное и бактерицидное действие. Тормозит синтез эргостерола, регулирующего проницаемость клеточной стенки микроорганизмов.

Активен против дерматофитов, дрожжевых и плесневых грибов: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Microsporum canis*, *Microsporum audouini*, *Microsporum gypseum*, *Candida albicans*, *Torulopsis*, *Rhodotorula*, *Malassezia furfur*, *Epidermophyton floccosum*, *Pityrosporum orbiculare*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Scopulariopsis brevicaulis* и некоторых грамположительных бактерий (стрептококков, стафилококков и *Nocardia minutissima*). Эффективен в отношении грибов, устойчивых к лечению другими ЛС. При местном применении вызывает гибель грибов в течение 3 дней, способствует быстрой регрессии жжения и зуда кожных покровов.

Фармакокинетика. При нанесении на кожу системная абсорбция минимальна и практически незначима. Терапевтические концентрации создаются в роговом и других слоях эпидермиса, а также в дерме.

Менее 1 % применяемой дозы выводится с каловыми массами и почками.

Показания. Дерматомикозы (в т. ч. поражения волос), вызванные дерматофитами, дрожжами, плесневыми грибами, в т. ч. осложненные суперинфекцией грамположительными бактериями; эритразма, разноцветный лишай, кожные инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами; онихомикозы, вульвовагинальные микозы (молочница), грибковый баланит, кольпит, микозы слухового канала.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

С осторожностью. Беременность (I триместр), период лактации.

Режим дозирования. Наружно: на пораженный участок кожи наносят крем тонким ровным слоем или распыляют аэрозоль с расстояния не менее 10 см и втирают до полного впитывания 2 раза в день (утром и вечером). Длительность применения — 2 нед, при лечении

высококератинизированных участков кожи (стоп) — до 1.5 мес. При лечении онихомикозов рекомендуется наносить крем под окклюзионную повязку.

Интравагинально (в форме крема и суппозитория): вводят глубоко во влагалище (крем — с помощью аппликатора) в положении больных лежа 1 раз в день (перед сном). Средняя продолжительность назначения суппозитория 50 мг и крема — 2 нед, суппозитория 150 мг — 3 дня. В случае недостаточной эффективности стандартного 3-дневного курса возможно его продолжение на 3 дня и проведение повторного курса через 10 дней. Влажные участки промежности перед нанесением крема необходимо подсушить полосками марли. Во время менструального кровотечения вводят интравагинально по обычной схеме.

При микозах слухового канала закапывают 1-2 кап раствора или вставляют в канал марлевую турунду, смоченную в нем.

Побочные эффекты. Жжение, зуд, раздражение и гиперемия кожи, крапивница, сухость, гипопигментация, атрофия кожи.

Особые указания. У больных экземой перед началом лечения необходимо провести противоземную терапию.

Следует избегать попадания препарата в глаза.

При вульвовагинальных микозах обязательно лечение полового партнера.

При отсутствии эффекта от терапии в указанные сроки необходимо пересмотреть диагноз.

При появлении первых симптомов гиперчувствительности или раздражения препарат необходимо отменить.

▣ ЭМЕТИН

Фарм. группа: противоамебное средство.

Синоним — Эметин.

Формы выпуска. *Парентерально*: раствор для внутримышечного и подкожного введения 10 мг/мл.

Химическое название. 6',7',10,11-Тетраметоксиэметан.

Фармакологическое действие. Противопрозоидное средство, обладающее противоамебной, а также противовирусной (*Varicella zoster*) активностью. Антиамебное действие обусловлено способностью препарата вызывать дегенерацию ядер и ретикуляцию цитоплазмы. Нарушает синтез протеинов, ингибируя процесс переноса аминокислот от тРНК к рибосомному белку. Под влиянием эметина погибают вегетативные формы амев; на цистные формы оказывает слабое действие. Наиболее активен при абсцессном амебиазе, чем при амебной дизентерии. При хроническом бессимптомном амебиазе он не проявляет химиотерапевтической активности. Под влиянием эметина ядра вегетативных форм амев подвергаются дегенеративным изменениям, появляется сетчатость цитоплазмы. Прекращается размножение простейших, в результате чего они фагоцитируются.

Фармакокинетика. Эметин обладает горьким вкусом и раздражающим действием, поэтому при пероральном введении развиваются тошнота и рвота. В результате этого препарат из ЖКТ всасывается не полностью. Поэтому его используют только парентерально (п/к или глубоко в/м). При этом он хорошо абсорбируется и поступает в кровь, а затем в различные органы и ткани. Более всего накапливается в печени, а также в селезенке, легких, почках. Через ГЭБ не проникает. Подвергается гепатобилиарной секреции. Удаляется через

почки и с содержимым кишечника. Способен кумулировать. Значительные концентрации регистрируются даже через 40-60 дней после завершения лечения.

Показания. Амебная дизентерия (острые кишечные проявления); опоясывающий лишай.

Противопоказания. Гиперчувствительность, детский возраст (до 6 мес).

Режим дозирования. П/к или в/м, взрослым — по 1.5 мл 1 % раствора 2 раза в сутки. Высшая разовая доза для взрослых — 0.05 г (5 мл 1 % раствора); суточная — 0.1 г (10 мл 1 % раствора).

Дозы для детей: 6 мес—1 год — 0.005 г; 1-2 года — 0.01 г; 2-5 лет — 0.02 г; 5-9 лет — 0.03 г; 9-15 лет — 0.04 г.

Курс лечения — 4-6 дней, максимум — 7-8 сут. Повторный курс проводят не ранее чем через 7-10 сут. Максимальная доза на курс лечения — 0.01 г/кг. При первых острых проявлениях проводят 1-2 цикла лечения. При затянувшихся формах — 3-4 цикла, одновременно с другими антибактериальными ЛС.

При опоясывающем герпесе — в/м, по 2 мл 1 % раствора 2 раза в день (при раннем назначении через 1-2 дня прекращаются боли и высыпания).

Побочные эффекты. Слабость, тошнота, рвота, миалгия, кардиалгия, полиневрит.

Особые указания. Когда стул принимает оформленный или полуюформленный вид, переходят на другие противоамебные ЛС.

▣ ЭПИРУБИЦИН

Фарм. группа: противоопухолевое средство — антибиотик.

Синонимы: Веро-эпирубицин; Фарморубицин; Фарморубицин быстрорастворимый; Эпилем.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 10, 50 мг, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 10, 50 мг, раствор для инъекций 10, 20, 50, 200 мг.

Химическое название. (8S-цис)-10-[(3-Амино-2,3,6-тридезоксигальфа-L-арабиногексопиранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-8-(гидроксиацетил)-1-метокси-5,12-нафтацендион (в виде гидрохлорида).

Фармакологическое действие. Противоопухолевое средство из группы синтетических антрациклиновых антибиотиков. Механизм действия связан с образованием сшивок и разрывов в молекуле ДНК опухолевых клеток, в результате чего происходит торможение синтеза нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и белка. В меньшей степени, чем у доксорубина, выражена системная (общая) и кардиогенная токсичность, обладает лучшим терапевтическим индексом.

Фармакокинетика. После в/в введения быстро и равномерно распределяется в тканях организма. Не проникает через ГЭБ. Степень связывания с белками плазмы (преимущественно альбумином) практически не зависит от концентрации препарата в крови и составляет 77 %. Накапливается также в эритроцитах. Общая концентрация препарата в крови в 2 раза выше, чем его концентрации в плазме.

Метаболизируется путем окисления в печени, быстро и интенсивно, с образованием метаболита — 13-оксиэпирубицина и конъюгатов с глюкуроновой кислотой. $T_{1/2}$ — 40 ч. Выводится в основном с жел-

чью в виде метаболитов, частично (10 %) — почками. Общий клиренс — 900 мл/мин.

Показания. Рак молочной железы, яичников, желудка, кишечника (сигмовидная и прямая кишка), печени, поджелудочной железы, мочевого пузыря, легких, острый лейкоз, ходжкинская (лимфогранулематоз) и неходжкинская лимфомы, меланома, миеломная болезнь, саркома (мягких тканей, остеогенная), нейробластома, опухоли головы и шеи.

Противопоказания. Гиперчувствительность, декомпенсированная ХСН, тяжелые аритмии, печеночная недостаточность, беременность, период лактации.

С осторожностью. Миелосупрессия, ранее проводимая терапия максимальными дозами доксорубицина и даунорубицина, ХСН.

Режим дозирования. В/в (медленно), в течение 3-5 мин. При монотерапии курсовая доза — 60-90 мг/кв. м поверхности тела, ее можно разделить на 2-3 дня и повторить через 21 день. Общая курсовая доза не должна превышать 900 мг/кв. м поверхности тела. При угнетении функции костного мозга, предшествующей цитостатической и лучевой терапии, опухолевой инфильтрации, пациентам пожилого возраста рекомендуемая доза — 60-5 мг/кв. м поверхности тела. При печеночной недостаточности средней степени (билирубин 1.4-3 мг/100 мл крови) дозу снижают на 50 %, а при тяжелой (билирубин более 3 мг/100 мл крови) — на 75 %.

При раке мочевого пузыря вводят внутрипузырно, 30-80 мг (предварительно 50 мг растворяют в 25-50 мл 0.9 % раствора NaCl) 1 раз в 7 дней в течение 8 нед. Опорожняют пузырь не ранее чем через 1 ч после процедуры.

При применении в составе комбинированной терапии с другими противоопухолевыми ЛС дозы должны быть снижены.

Правила приготовления, введения и хранения раствора: растворяют в стерильной воде для инъекций или 0.9 % растворе NaCl, на 10 мг сухого вещества — 5 мл растворителя (конечная концентрация — 2 мг/мл), после добавления растворителя флакон встряхивают до полного растворения. Приготовленный раствор можно хранить в защищенном от света месте в течение 24 ч при комнатной температуре или в течение 48 ч при 4-10 °С.

Побочные эффекты. Со стороны органов кроветворения: лейкопения (чаще транзиторная, достигает самого низкого уровня между 10 и 14 м днями после введения, восстановление нормального числа лейкоцитов отмечается к 21 му дню), нейтропения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны ССС: кардиотоксичность, аритмии, токсический миокардит.

Со стороны пищеварительной системы: стоматит, снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, повышение активности «печеночных» трансаминаз

Местные реакции: склерозирование вен, некроз окружающих тканей при случайном экстравазальном введении.

Прочие: алопеция, фотосенсибилизация, аменорея, мукозит, гипертермия, конъюнктивит.

Взаимодействие. При применении в комбинации с другими цитотоксичными ЛС возможно аддитивное угнетение функции костного мозга, повышение риска развития побочных эффектов со стороны пищеварительной системы; с другими кардиотоксичными ЛС, кото-

рые могут вызвать сердечную недостаточность (например, БМКК),— усиление кардиотоксического действия.

Циметидин увеличивает АУС эприрубина на 50 %.

Нельзя смешивать с другими противоопухолевыми ЛС, а также гепарином (фармацевтическая несовместимость).

Особые указания. Лечение должны проводить только медицинские работники, имеющие опыт работы с противоопухолевыми ЛС.

До и во время лечения необходим контроль за картиной крови, функцией печени, концентрацией мочевой кислоты, функцией сердца.

Рекомендуется проводить ЭКГ и ЭхоКГ до и после каждого курса лечения. Уплощение или инверсия зубца Т, депрессия сегмента ST или начинающаяся аритмия (обычно временная и обратимая) необязательно являются показанием к прерыванию лечения.

Кардиотоксичность проявляется стойким снижением вольтажа комплекса QRS, удлинением систолического интервала, снижением фракции выброса и развитием СН (в т. ч. через несколько недель после окончания лечения). При этом ее традиционная терапия может оказаться неэффективной. Потенциальный риск кардиотоксичности возрастает у больных, прошедших сопутствующий или предварительный курс лучевой терапии медиастинально-перикардальной области. Пациентам с почечной недостаточностью средней тяжести, как правило, коррекции режима дозирования не требуется.

Женщинам репродуктивного возраста во время лечения следует избегать зачатия.

Может окрашивать мочу в красный цвет в течение 1-2 дней после введения.

Персоналу, работающему с препаратом, следует использовать защитные перчатки. При попадании на слизистые оболочки необходимо немедленно промыть водой с мылом, конъюнктиву промывают 0.9 % раствором NaCl. После в/в капельного введения необходимо «промыть» вены.

▣ ЭРИТРОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-макролид.

Синонимы: Синзрит; Эомицин; Эритромицин; Эритромицин-Тева.

Формы выпуска. *Ректально:* суппозитории ректальные 50, 100 мг;

Внутрь: гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь 125, 200 мг/5 мл, таблетки 0.5 г, таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 0.5 г, 100, 200, 250 мг;

Парентерально: лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 100, 200 мг, порошок для приготовления раствора для инъекций 50, 100, 200 мг.

Химическое название. [3R-(3R*,4S*,5S*,6R*,7R*,9R*,11R*,12R*,13S*,14R*)]-4[(2, 6-дидезокси-3-О-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси]-14-этил-7,12,13-тригидрокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-[[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-бета-D-ксилогексопиранозил)окси]оксациклотетрадекан-2,10-дион.

Описание. Кристаллический порошок белого цвета без запаха, горького вкуса; мало растворим в воде, хорошо — в этаноле. Гигроскопичен.

Фармакологическое действие. Бактериостатический антибиотик из группы макролидов, обратимо связывается с 50S субъединицей рибо-

сом, что нарушает образование пептидных связей между молекулами аминокислот и блокирует синтез белков микроорганизмов (не влияет на синтез нуклеиновых кислот). При применении в высоких дозах в зависимости от вида возбудителя может проявлять бактерицидное действие.

К чувствительным относятся микроорганизмы, рост которых задерживается при концентрации антибиотика менее 0.5 мг/л, умеренно чувствительным — 1-6 мг/л, устойчивым — 6-8 мг/л.

Спектр действия включает грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus spp.*, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу, в т. ч. *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus spp.* (в т. ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*), альфа-гемолитический стрептококк (группы *Viridans*), *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*;

грамотрицательные микроорганизмы: *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter jejuni*, *Bordetella pertussis*, *Brucella spp.*, *Legionella spp.*, в т. ч. *Legionella pneumophila* и другие микроорганизмы: *Mycoplasma spp.* (в т. ч. *Mycoplasma pneumoniae*), *Chlamydia spp.* (в т. ч. *Chlamydia trachomatis*), *Treponema spp.*, *Rickettsia spp.*, *Entamoeba histolytica*, *Listeria monocytogenes*.

К препарату устойчивы грамотрицательные палочки: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter spp.* и др.

Является агонистом рецепторов мотилина. Ускоряет эвакуацию желудочного содержимого за счет увеличения амплитуды сокращения привратника и улучшения антрально-дуоденальной координации.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая (более низкая у таблеток без оболочки). Влияние приема пищи на всасывание зависит от вида соли эритромицина. Прием пищи замедляет всасывание пероральных форм эритромицина в виде основания и эритромицина стеарата, покрытых защитной пленочной оболочкой, которая инактивируется под действием HCl желудочного сока. Прием пищи не оказывает влияния на эритромицина эстолат и пероральные формы эритромицина в виде основания, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Прием пищи улучшает всасывание эритромицина этилсукцината.

$T_{C_{max}}$ — 2-4 ч, после в/в введения — 20 мин. Связь с белками плазмы — 70-90 %. Биодоступность — 30-65 % (в зависимости от соли эритромицина). В организме распределяется неравномерно. В больших количествах накапливается в печени, селезенке, почках. В желчи и моче концентрация в десятки раз превышает таковую в плазме. Хорошо проникает в ткани легких, лимфатических узлов, экссудат среднего уха, секрет предстательной железы, сперму, плевральную полость, асцитическую и синовиальную жидкости. В молоке кормящих женщин содержится 50 % от концентрации в плазме. Плохо проникает через ГЭБ, в СМЖ (концентрация составляет 10 % от концентрации препарата в плазме). При воспалительных процессах в оболочках мозга их проницаемость для эритромицина несколько возрастает. Проникает через плацентарный барьер и поступает в кровь плода, где его содержание достигает 5-20 % от содержания в плазме матери.

Метаболизируется в печени (более 90 %), частично с образованием неактивных метаболитов. В метаболизме препарата участвует ферментная система CYP_{3A4}, CYP_{3A5} и CYP_{3A7}. Является ингибитором ферментной системы CYP_{3A4}, CYP_{3A5} и CYP_{3A7}. $T_{1/2}$ — 1.4-2 ч, при анурии — 4-6 ч. Выведение с желчью — 20-30 % в неизменном виде,

почками (в неизмененном виде) после приема внутрь — 2-5 %, после в/в введения — 12-15 %.

Показания. Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: дифтерия (в т. ч. бактерионосительство), коклюш (в т. ч. профилактики), трахома, бруцеллез, болезнь легионеров, эризмоз, листериоз, скарлатина, амёбная дизентерия, гонорея; пневмония у детей, мочеполовые инфекции у беременных, вызванные *Chlamydia trachomatis*; первичный сифилис (у пациентов с аллергией к пенициллину), неосложненный хламидиоз у взрослых (с локализацией в нижних отделах мочеполовых путей и прямой кишки) при непереносимости или неэффективности тетрациклинов и др.; инфекции ЛОР-органов (тонзиллит, отит, синусит); инфекции желчевыводящих путей (холецистит); инфекции верхних и нижних дыхательных путей (трахеит, бронхит, пневмония); инфекции кожи и мягких тканей (гнояничковые заболевания кожи, в т. ч. юношеские угри, инфицированные раны, пролежни, ожоги II-III ст., трофические язвы).

Профилактика обострений стрептококковой инфекции (тонзиллит, фарингит) у больных ревматизмом. Профилактика инфекционных осложнений при лечебных и диагностических процедурах (в т. ч. предоперационная подготовка кишечника, стоматологические вмешательства, эндоскопия, у больных с пороками сердца).

Гастропарез (в т. ч. гастропарез после операции ваготомии, диабетический гастропарез и гастропарез, связанный с прогрессирующим системным склерозом).

Является антибиотиком резерва при аллергии к пеницилину.

Противопоказания. Гиперчувствительность, значительное снижение слуха, одновременный прием терфенадина или астемизола, беременность (для эритромицина эстолата).

С осторожностью. Аритмии (в анамнезе), удлинение интервала Q—T, желтуха (в анамнезе), печеночная и/или почечная недостаточность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь (таблетки, капсулы, суспензия пероральная, гранулы или порошок для приготовления пероральной суспензии), в/в (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций), ректально (суппозитории).

В/в медленно (в течение 3-5 мин) или капельно. Все дозы приведены исходя из расчета по основанию.

Разовая доза для взрослых и подростков старше 14 лет составляет 0.25-0.5 г, суточная — 1-2 г. Интервал между назначением — 6 ч. При тяжелом течении инфекций суточная доза может быть увеличена до 4 г. Для в/в струйного введения препарат растворяют в воде для инъекций или 0.9 % растворе NaCl из расчета 5 мг на 1 мл растворителя.

Для в/в капельного введения растворяют в 0.9 % растворе NaCl или 5 % растворе декстрозы до концентрации 1 мг/мл и вводят со скоростью 60-80 кап/мин. В/в вводят в течение 5-6 дней (до наступления отчетливого терапевтического эффекта) с последующим переходом на пероральный прием. При хорошей переносимости и отсутствии флебита и перифлебита курс в/в введения можно продлить до 2 нед (не более).

Внутрь (режим приема препарата и приема пищи определяется лекарственной формой и ее устойчивостью к воздействию желудочного сока), средняя суточная доза для взрослых — 1-2 г в 2-4 приема, максимальная суточная доза — 4 г. Детям от 4 мес до 18 лет в зависимости от возраста, массы тела и тяжести инфекции — по 30-50 мг/кг/

сут в 2-4 приема; детям первых 3 мес жизни — 20-40 мг/кг/сут. В случае тяжелых инфекций доза может быть удвоена.

Для лечения дифтерийного носительства — по 0.25 г 2 раза в сутки. Курсовая доза для лечения первичного сифилиса — 30-40 г, продолжительность лечения — 10-15 дней.

При амёбной дизентерии взрослым — по 0.25 г 4 раза в сутки, детям — по 30-50 мг/кг/сут; продолжительность курса — 10-14 дней.

При легионеллезе — по 0.5-1 г 4 раза в сутки в течение 14 дней.

При гонорее — по 0.5 г каждые 6 ч в течение 3 дней, далее по 0.25 г каждые 6 ч в течение 7 дней.

При гастропарезе — внутрь (для лечения гастропареза более предпочтительным является эритромицин для в/в применения), по 0.15-0.25 г за 30 мин до еды 3 раза в сутки.

Для предоперационной подготовки кишечника с целью профилактики инфекционных осложнений — внутрь, по 1 г за 19 ч, 18 ч и 9 ч до начала операции (всего 3 г).

Для профилактики стрептококковой инфекции (при тонзиллите, фарингите) взрослым — 20-50 мг/кг/сут, детям — 20-30 мг/кг/сут, продолжительность курса — не менее 10 дней.

Для профилактики септического эндокардита у больных с пороками сердца — по 1 г для взрослых и по 20 мг/кг для детей, за 1 ч до лечебной или диагностической процедуры, далее по 0.5 г для взрослых и 10 мг/кг для детей, повторно через 6 ч.

При коклюше — 40-50 мг/кг/сут в течение 5-14 дней.

При конъюнктивите новорожденных — 50 мг/кг/сут суспензии в 4 приема в течение не менее 2 нед.

При пневмонии у детей — 50 мг/кг/сут суспензии в 4 приема в течение не менее 3 нед.

При мочеполовых инфекциях во время беременности — по 0.5 г 4 раза в день в течение не менее 7 дней или (при плохой переносимости такой дозы) по 0.25 г 4 раза в сутки в течение не менее 14 дней.

У взрослых, при неосложненном хламидиозе и непереносимости тетрациклинов — по 0.5 г 4 раза в сутки в течение не менее 7 дней.

Ректально: детям в возрасте от 1 до 3 лет — по 0.4 г/сут, от 3 до 6 лет — по 0.5-0.75 г/сут, 6-8 лет — до 1 г/сут. Суточная доза делится на 4-6 частей и вводится через каждые 4-6 ч.

Побочные эффекты. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, боль в животе, тенезмы, диарея, дисбактериоз, редко — кандидоз полости рта, псевдомембранозный энтероколит, нарушение функции печени, холестатическая желтуха, повышение активности «печеночных» трансаминаз, панкреатит,

Со стороны органов слуха: ототоксичность — снижение слуха и/или шум в ушах (при применении в высоких дозах — более 4 г/сут, обычно обратимо).

Со стороны ССС: редко — тахикардия, удлинение интервала $Q-T$ на ЭКГ, мерцание и/или трепетание предсердий (у больных с удлиненным интервалом $Q-T$ на ЭКГ).

Аллергические реакции: крапивница, другие формы кожной сыпи, эозинофилия, редко — анафилактический шок.

Местные реакции: флебит в месте в/в введения.

Передозировка. Симптомы: нарушение функции печени, вплоть до острой печеночной недостаточности, редко — нарушение слуха.

Лечение: активированный уголь, тщательный контроль за состоянием дыхательной системы (при необходимости — проведение ИВЛ), КОС и электролитного обмена, ЭКГ. Промывание желудка эффек-

тивно при приеме дозы, пятикратно превышающей среднюю терапевтическую. Гемодиализ, перитонеальный диализ и форсированный диурез неэффективны.

Взаимодействие. Снижает бактерицидное действие β -лактамовых антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы). Повышает концентрацию теофиллина.

В/в введение эритромицина усиливает действие этанола (ускорение опорожнения желудка и снижение продолжительности действия этанолдегидрогеназы в слизистой оболочке желудка).

Усиливает нефротоксичность циклоспорина (особенно у больных с сопутствующей почечной недостаточностью).

Снижает клиренс триазолама и мидазолама, в связи с чем может усиливать фармакологические эффекты бензодиазепинов.

Замедляет элиминацию (усиливает эффект) метилпреднизолона, фелодипина и антикоагулянтов кумаринового ряда.

При совместном назначении с ловастатином усиливается рабдомиолиз.

Повышает биодоступность дигоксина.

Снижает эффективность гормональной контрацепции.

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, удлиняют $T_{1/2}$ эритромицина.

При одновременном приеме с ЛС, метаболизм которых осуществляется в печени (карбамазепин, вальпроевая кислота, тексобарбитал, фенитоин, алфентанил, дизопирамид, ловастатин, бромкриптин), может повышаться концентрация этих ЛС в плазме (является ингибитором микросомальных ферментов печени).

При одновременном приеме с терфенадином или астемизолом возможно развитие аритмии (мерцание и трепетание желудочков, желудочковая тахикардия, вплоть до смертельного исхода), с дигидроэрготамином или негидрированными алкалоидами спорыньи — сужение сосудов до спазма, дизестезии.

Несовместим с линкомицином, клиндамицином и хлорамфениколом (антагонизм).

Особые указания. При тяжелых формах инфекционных заболеваний, когда прием препарата внутрь малоэффективен или невозможен, прибегают к в/в введению растворимой формы эритромицина — эритромицина фосфата. Эритромицин в суппозиториях назначают в случаях, когда прием внутрь затруднен.

В связи с возможностью проникновения в грудное молоко следует воздержаться от кормления грудью при назначении эритромицина.

При длительной терапии необходимо осуществлять контроль лабораторных показателей функции печени.

Симптомы холестагической желтухи могут развиваться через несколько дней после начала терапии, однако риск повышается после 7-14 дней непрерывной терапии. Вероятность развития ототоксического эффекта выше у больных с почечной и/или печеночной недостаточностью, а также у пожилых пациентов.

Некоторые устойчивые штаммы *Haemophilus influenzae* чувствительны к одновременному приему эритромицина и сульфаниламидов.

Может помешать определению катехоламинов в моче и активности «печеночных» трансаминаз в крови (колориметрическое определение с помощью дефинилгидразина).

Нельзя запивать молоком или молочными продуктами. ЛС, повышающие кислотность желудочного сока, и кислые напитки инактивируют эритромицин (за исключением таблеток, покрытых кишечно-

растворимой оболочкой); эритромицина сукцинат лучше всасывается при приеме с пищей).

У новорожденных, получающих эритромицин, высока степень риска развития пилоростеноза. В многочисленных клинических исследованиях был доказан антральный и дуоденальный прокинетический эффект эритромицина.

▣ ЭРИТРОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-макролид.

Синонимы: Эритромицин; Эритромицин-АКОС; Эрифлюид.

Формы выпуска. *Наружно:* мазь для наружного применения 10 тыс. ЕД/г, раствор для наружного применения 4 %.

Химическое название. [3R-(3R*,4S*,5S*,6R*,7R*,9R*,11R*,12R*,13S*,14R*)]-4-[(2,6-дидезокси-3-О-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси]-14-этил-7,12,13-тригидроксис-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-[[3,4,6-тридезокси-3-(диметиламино)-бета-D-ксилогексопиранозил)окси]оксациклотетрадекан-2,10-дион.

Фармакологическое действие. Бактериостатический антибиотик из группы макролидов. При наружном применении оказывает антибактериальное и противоугревое действие. Обратимо связывается с 50S субъединицей рибосом, что нарушает образование пептидных связей между молекулами аминокислот и блокирует синтез белков микроорганизмов (не влияет на синтез нуклеиновых кислот). При применении в высоких дозах в зависимости от вида возбудителя может проявлять бактерицидное действие.

Показания. Инфекции кожи и мягких тканей (гнояничковые заболевания кожи, в т. ч. юношеские угри, инфицированные раны, пролежни, ожоги II-III ст., трофические язвы).

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Наружно: мазь или раствор для наружного применения наносят на пораженные участки кожи 2-3 раза в день, при ожогах — 2-3 раза в неделю, длительность лечения — 1,5-2 мес.

Побочные эффекты. Местные реакции: гиперемия, жжение, зуд, раздражение и шелушение кожи.

Взаимодействие. Несовместим с линкомицином, клиндамицином и хлорамфениколом (антагонизм).

Снижает бактерицидное действие β -лактамовых антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы).

При одновременном применении лекарственных форм эритромицина для наружного применения с абразивными веществами, приводящими к чрезмерному раздражению кожи, а также с ЛС, вызывающими шелушение кожи, возможен кумулятивный раздражающий или высушивающий эффект.

Особые указания. До использования любого другого противоугревого ЛС для наружного применения должно пройти не менее 1 ч.

Если в течение 3-4 нед состояние угревой сыпи не улучшается, следует проконсультироваться с врачом (для достижения полного терапевтического эффекта может потребоваться 2-3 мес).

При длительном применении возможно развитие суперинфекции.

▣ ЭРИТРОМИЦИН

Фарм. группа: антибиотик-макролид.

Синонимы: Эритромицин; Эритромицин-АКОС.

Формы выпуска. *Местно:* мазь глазная 10 тыс. ЕД/г.

Химическое название. [3R-(3R*,4S*,5S*,6R*,7R*,9R*,11R*,12R*,13S*,14R*)]-4[(2,6-дидезокси-3-О-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозил)окси]-14-этил-7,12,13-тригидрокси-3,5,7,9,11,13-гексаметил-6-[[3,4,6-тридезоксигангликозил(диметиламино)-бета-D-ксилогексопиранозил)окси]оксациклотетрадекан-2,10-дион.

Фармакологическое действие. Бактериостатический антибиотик из группы макролидов. При местном применении оказывает антибактериальное действие. Обратимо связывается с 50S субъединицей рибосом, что нарушает образование пептидных связей между молекулами аминокислот и блокирует синтез белков микроорганизмов (не влияет на синтез нуклеиновых кислот). При применении в высоких дозах в зависимости от вида возбудителя может проявлять бактерицидное действие. Эффективен в отношении чувствительных микроорганизмов, вызывающих поверхностные глазные инфекции конъюнктивы, роговицы, в т. ч. в отношении *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*.

Фармакокинетика. Всасывается в роговицу и водянистую влагу глаза.

Показания. Глазные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: конъюнктивит (в т. ч. у новорожденных), офтальмия новорожденных, бактериальный блефарит, блефароконъюнктивит, кератит, мейболит (ячмень), хламидиоз, трахома.

Противопоказания. Гиперчувствительность.

Режим дозирования. Местно: при заболеваниях глаз — 0.2-0.3 г мази закладывают за нижнее или верхнее веко 3 раза в день, при трахоме — 4-5 раза в день, длительность лечения — до 4 мес.

Побочные эффекты. Местные реакции: гиперемия, раздражение слизистой оболочки глаза, нечеткость зрительного восприятия.

Взаимодействие. Несовместим с линкомицином, клиндамицином и хлорамфениколом (антагонизм).

Снижает бактерицидное действие β -лактамов антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы).

Особые указания. При профилактике офтальмии новорожденных не следует вымывать глазную мазь эритромицина из глаза.

У детей, матери которых имеют клинически выраженную гонорею, эритромицин как офтальмологическое ЛС используют одновременно с водным раствором пенициллина G для парентерального применения.

ЭРИТРОМИЦИН + ИЗОТРЕТИНОИН

Фарм. группа: антибиотик-макролид.

Синоним — Изотрексин.

Формы выпуска. *Наружно:* гель для наружного применения.

Фармакологическое действие. Противомикробное средство для местного применения. Изотретиноин представляет собой одну из биологически активных форм витамина А, оказывает антисеборейное, противовоспалительное и кератолитическое действие. Оказывает стимулирующее влияние на рост клеток эпителия и их дифференцировку. Тормозит терминальную дифференцировку себоцитов и гиперпролиферацию эпителия выводных протоков сальных желез, нормализует состав их секрета и облегчает его выведение, уменьшает выработку кожного сала и снижает воспалительную реакцию вокруг сальных желез. Воздействует на комедоногенез, тормозит фолликулярную

кератинизацию, предотвращает возникновение угрей, вызванных *Propionibacterium acne*.

Эритромицин — антибиотик из группы макролидов, обратимо связывается с 50S субъединицей рибосом, что нарушает образование пептидных связей между молекулами аминокислот и блокирует синтез белков микроорганизмов (не влияет на синтез нуклеиновых кислот), оказывает бактериостатический эффект в отношении *Propionibacterium acne*.

Фармакокинетика. При местном применении абсорбция изотретиноина и эритромицина — незначительна. Концентрация изотретиноина оставалась ниже 5 нг/мл и не увеличивались в присутствии эритромицина. Эритромицин в плазме практически не определялся.

Показания. Угревая сыпь слабой или средней степени выраженности.

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, период лактации, детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Режим дозирования. Местно, взрослым и подросткам с 12 лет — препарат наносят тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в день (утром до нанесения макияжа и вечером после умывания). Курс лечения — 6-8 нед.

Побочные эффекты. Местные реакции: парестезии, жжение и раздражение кожи; гиперемия и шелушение кожи; фотосенсибилизация.

Взаимодействие. Не рекомендуется одновременное применение других ЛС, обладающих кератолитическими или эксфолиативными свойствами, в т. ч. из группы ретиноидов.

Одновременное назначение антибиотиков тетрациклиновой группы, а также местное применение ГКС снижают эффект.

Особые указания. Следует избегать контакта препарата со слизистыми оболочками полости рта, носа и глаз, а также с поврежденными или изъязвленными поверхностями кожи. Нанесение препарата на чувствительные участки кожи, такие как область вокруг глаз и шеи, должно проводиться с осторожностью.

В связи с тем, что препарат может вызывать повышенную чувствительность к солнечным лучам, следует избегать УФ-облучения.

На 1-2-й неделе лечения могут возникнуть местные реакции — парестезии, жжение и раздражение, гиперемия кожи, шелушение кожи. Обычно они исчезают при продолжении приема препарата. При резко выраженной реакции лечение следует прервать на несколько дней и возобновить терапию после исчезновения симптомов. Если побочные эффекты не исчезают, лечение следует отменить.

ЭРТАПЕНЕМ

Фарм. группа: антибиотик-карбапенем.

Синоним — Инванз.

Формы выпуска. *Парентерально:* лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 1 г.

Химическое название. 1-бета метил-карбапенем.

Фармакологическое действие. β-Лактамный антибиотик, бактерицидная активность которого обусловлена ингибированием синтеза клеточной стенки и опосредована его связыванием с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). У *Escherichia coli* он проявляет сильное сродство к ПСБ 1 альфа, 1 бета, 2, 3, 4 и 5, причем предпочтительно к ПСБ 2 и 3. Эртапенем обладает значительной устойчивостью к гид-

ролизу β-лактамазами большинства классов, включая пенициллины, цефалоспорины и β-лактамазы расширенного спектра, но не металло-β-лактамазы.

Активен в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов: аэробные и факультативные анаэробные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцирующие пеницилиназу; метициллиноустойчивые стафилококки устойчивы), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*;

аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу), *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*;

анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides fragilis* и другие виды группы *Bacteroides*, *Clostridium spp.* (кроме *Clostridium difficile*), *Eubacter spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella spp.*

Клиническая значимость следующих данных о величинах МПК, полученных *in vitro*, неизвестна: при МПК менее 2 мкг/мл активен в отношении большинства (более 90 %) штаммов микроорганизмов рода *Streptococcus*, включая *Streptococcus pneumoniae*, при концентрации менее 4 мкг/мл — в отношении большинства (более 90 %) штаммов *Haemophilus spp.* и при концентрации менее 4 мкг/мл — против большинства (более 90 %) аэробных и факультативных анаэробных грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.*, коагулазонегативные чувствительные к метициллину (метициллиноустойчивые стафилококки устойчивы), *Streptococcus pneumoniae* (пенициллиноустойчивые), *Streptococci viridans*.

Многие штаммы микроорганизмов, обладающих мультирезистентностью к другим антибиотикам, например пенициллинам, цефалоспорином (в т. ч. III поколения) и аминогликозидам, чувствительны к препарату: аэробные и факультативные анаэробные грамотрицательные микроорганизмы (*Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, продуцирующая ESBLs (β-лактамазы расширенного спектра действия), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие ESBLs, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*), анаэробные микроорганизмы — *Fusobacterium spp.*

Устойчивы многие штаммы *Enterococcus faecalis* и большинство штаммов *Enterococcus faecium*, метициллинрезистентные стафилококки.

Фармакокинетика. Хорошо абсорбируется после в/м введения. Биодоступность — 92 %. После в/м введения 1 г/сут TC_{max} — 2 ч. Активно связывается с белками плазмы; связь уменьшается по мере повышения его концентрации в плазме: примерно с 95 % при концентрации менее 100 мкг/мл и до 85 % при концентрации 300 мкг/мл.

В диапазоне доз от 0.5 г до 2 г AUC увеличивается почти прямо пропорционально дозе.

После многократного в/в введения доз в диапазоне от 0.5 до 2 г в день или в/м введения по 1 г в день кумуляции не наблюдается.

Концентрация эртапенема в грудном молоке кормящих женщин после последнего в/в введения 1 г составляет в последний день лечения (через 5-14 дней после родов) менее 0.38 мкг/мл, к 5-му дню после прекращения лечения не определяется или определяется в следовых количествах (менее 0.13 мкг/мл).

Около 6 % метаболизируется путем гидролиза β -лактамного кольца с образованием неактивного метаболита (с незамкнутым кольцом).

Около 80 % препарата выводится с мочой (38 % — в неизмененном виде, около 37 % — в виде метаболита), 10 % — с фекалиями. $T_{1/2}$ — 4 ч.

Концентрация эртапенема у пожилых пациентов после в/в введения дозы 1 и 2 г незначительно выше (приблизительно на 39 и 22 % соответственно), чем у более молодых.

Фармакокинетика эртапенема у детей и у больных с печеночной недостаточностью не изучалась. В связи с небольшой интенсивностью его метаболизма в печени можно ожидать, что нарушение функции печени не должно влиять на фармакокинетику.

После однократного в/в введения 1 г эртапенема АУС у больных с легкой ХПН (КК 60-90 мл/мин) не изменяется; с умеренной ХПН (КК 31-59 мл/мин) увеличивается приблизительно в 1.5 раза; с тяжелой ХПН (КК 5-30 мл/мин) увеличивается приблизительно в 2.6 раза; с терминальной стадией ХПН (КК менее 10 мл/мин) АУС увеличивается примерно в 2.9 раза. После однократного в/в введения разовой дозы 1 г эртапенема непосредственно перед сеансом гемодиализа около 30 % введенной дозы определяется в диализате.

Показания. Тяжелые и средней тяжести инфекции, вызванные чувствительными штаммами микроорганизмов (в т. ч. для стартовой эмпирической антибактериальной терапии до получения результатов определения чувствительности бактериальных возбудителей): абдоминальные инфекции, инфекции кожи и подкожной клетчатки (в т. ч. инфекции нижних конечностей при сахарном диабете), внебольничная пневмония, инфекции мочевыделительной системы (в т. ч. пиелонефрит), острые инфекции органов малого таза (в т. ч. послеродовый эндометрит, септический аборт и послеоперационные инфекции), бактериальная септицемия.

Противопоказания. Гиперчувствительность (в т. ч. к другим β -лактамам антибиотикам), возраст до 18 лет.

При использовании лидокаина гидрохлорида в качестве растворителя при в/м введении: гиперчувствительность к амидным местноанестезирующим ЛС, тяжелая артериальная гипотензия, нарушение внутрисердечной проводимости.

С осторожностью. Беременность, период лактации.

Режим дозирования. В/в инфузионно (в течение 30 мин), в/м. Доза для взрослых — 1 г, кратность введения — 1 раз в сутки. В/м введение может использоваться как альтернатива в/в инфузии.

Курс лечения — 3-14 дней, в зависимости от тяжести заболевания и вида возбудителя. При наличии клинического улучшения допустим переход на последующую адекватную пероральную противомикробную терапию.

Пациенты с ХПН: при КК более 30 мл/мин коррекции режима дозирования не требуется. При КК менее или равно 30 мл/мин, в т. ч. пациентам, находящимся на гемодиализе, — 500 мг/сут.

Пациентам, находящимся на гемодиализе, при введении суточной дозы 500 мг в ближайшие 6 ч перед сеансом гемодиализа необходимо дополнительно ввести 150 мг препарата после него. Если препарат вводится более чем за 6 ч до гемодиализа, введения дополнительной дозы не требуется. В настоящее время нет достаточных данных по оптимальному режиму дозирования у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе или гемофильтрации.

Пациентам с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Приготовление раствора для в/в инфузии: содержимое флакона разводят 10 мл 0.9 % раствора NaCl или воды для инъекций, встряхивают. Полученный раствор из флакона добавляют в 50 мл 0.9 % раствор NaCl. Введение препарата должно быть выполнено в течение 6 ч после разведения.

Приготовление раствора для в/м инъекции: содержимое флакона растворяют в 3.2 мл 1 % или 2 % раствора лидокаина, встряхивают до полного растворения, после чего раствор сразу же набирают в шприц и вводят глубоко в/м. Приготовленный раствор для в/м введения должен быть использован в течение 1 ч.

Побочные эффекты. Частые (более 1/100, менее 1/10): головная боль, постинфузионный флебит/тромбофлебит, диарея, тошнота, рвота.

Редкие (более 1/1000, менее 1/100): головокружение, слабость/утомляемость, сонливость, бессонница, судороги, спутанность сознания; снижение АД; диспноэ; кандидоз слизистой оболочки полости рта, запор, отрыжка кислым содержимым, псевдомембранозный колит (часто проявляющийся диареей), вызванный *Clostridium difficile*, сухость во рту, диспепсия, анорексия, боль в животе, извращение вкуса; кожная сыпь (в т. ч. эритематозная, крапивница), зуд кожи; вагинальный кандидоз (вагинальный зуд), отеки, лихорадка, боль в груди.

Аллергические и анафилактические реакции (чаще у лиц, имеющих в анамнезе поливалентную аллергию, в т. ч. на пенициллин и другие β -лактамы антибиотики), суперинфекция.

Лабораторные показатели: часто — повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ и тромбоцитоз, менее часто — повышение прямого, непрямого и общего билирубина, частичного тромбопластинового времени, эозинофилия, моноцитоз, гиперкреатининемия и гипергликемия; снижение количества сегментоядерных нейтрофилов и лейкопения, снижение гематокрита и Hb, тромбоцитопения; бактериурия, повышение азота мочевины в сыворотке, эпителиальных клеток в моче, эритроцитурия.

Передозировка. Симптомы: случайное введение до 3 г/сут не привело к клинически значимым нежелательным явлениям.

Лечение: отмена препарата, поддерживающее. Гемодиализ эффективен, однако опыта по его применению при передозировке не имеется.

Взаимодействие. Не использовать в качестве растворителя растворов, содержащие декстрозу.

При совместном назначении с препаратами, блокирующими канальцевую секрецию, коррекции режима дозирования не требуется.

Не влияет на метаболизм ксенобиотиков, опосредованный шестью основными изоформами цитохрома P450 — CYP_{1A2}, CYP_{2C9}, CYP_{2C19}, CYP_{2D6}, CYP_{2E1} и CYP_{3A4}.

Взаимодействие с ЛС, обусловленное ингибированием канальцевой секреции, нарушением связывания с Р-гликопротеином или изменением интенсивности микросомального окисления, маловероятно.

Особые указания. Возможно развитие псевдомембранозного колита, выраженность которого может варьировать от легкого до опасного для жизни, поэтому необходимо иметь в виду возможность его развития у пациентов с диареей.

При в/м введении необходимо избегать случайного введения в кровеносный сосуд.

▣ ЭТАМБУТОЛ

Фарм. группа: противотуберкулезное средство.

Синонимы: Албутол; Веро-Этамбутол; Екокс; ЕМБ-Фатол 400; Комбутол; Ли-бутол; Микобутол; Темибутол; Эбутол; Этамбусин; Этамбутол; Этамбутол-Акри.

Формы выпуска. *Внутрь:* капсулы 250 мг, таблетки 0,6, 0,8, 1 г, 100, 200, 400 мг, таблетки покрытые оболочкой 100, 400 мг.

Химическое название. [S-(R*,R*)]-2,2'-(1,2-Этандиилдиимино)бис(1-бутанол) (в виде дигидрохлорида).

Фармакологическое действие. Противотуберкулезный препарат, действует бактериостатически; проникает в активно растущие клетки микобактерий, ингибируя синтез РНК, нарушает клеточный метаболизм, вызывает прекращение размножения и гибель клетки. Активен только в отношении интенсивно делящихся клеток. Подавляет рост и размножение микобактерий туберкулеза, устойчивых к стрептомицину, изониазиду, ПАСК, этионамиду, канамицину. При монотерапии устойчивость микобактерий развивается достаточно быстро.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая; биодоступность — 75-80 %. После приема внутрь дозы 25 мг TC_{max} — 2-4 ч, C_{max} — 1-5 мкг/мл. Связь с белками плазмы — 20-30 %.

Хорошо проникает в ткани и органы, а также в биологические жидкости, за исключением асцитической и плевральной (в СМЖ только при менингите). Наибольшие концентрации создаются в почках, легких, слюне, моче. Проникает в грудное молоко. Не проходит через неповрежденный ГЭБ.

Частично метаболизируется в печени (15 %) с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ — 3-4 ч, при нарушении функции почек — 8 ч. Выводится почками — 80-90 % (50 % — в неизменном виде, 15 % — в виде неактивных метаболитов) и с каловыми массами — 10-20 % (в неизменном виде). Выводится при гемодиализе и перитонеальном диализе.

Показания. Туберкулез (все формы).

Противопоказания. Гиперчувствительность, неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз, подагра, детский возраст (до 13 лет), ХПН, беременность, период лактации.

Режим дозирования. Внутрь. При проведении первичного лечения — 15 мг/кг 1 раз в сутки. При проведении повторного курса лечения — 25 мг/кг 1 раз в сутки, в течение 2 мес, затем переходят на 15 мг/кг 1 раз в сутки.

Детям — 20-25 мг/кг однократно, после завтрака. Высшая суточная доза — 2 г.

При почечной недостаточности доза корректируется в зависимости от КК: при КК более 100 мл/мин суточная доза — 20 мг/кг, 70-100 мл/мин — 15 мг/кг, менее 70 мл/мин — 10 мг/кг, у больных, находящихся на гемодиализе, — 5 мг/кг, в день диализа — 7 мг/кг.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы и органов чувств: слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия, периферический неврит (парестезии в конечностях, онемения, парез, зуд), неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, нарушение цветового вос-

приятия, в основном зеленого и красного цветов, цветовая слепота, скотома).

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, нарушение функции печени — повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия.

Прочие: гиперурикемия, обострение подагры.

Передозировка. Симптомы: тошнота, рвота, галлюцинации, полиневрит.

Лечение: симптоматическое.

Взаимодействие. Усиливает эффекты противотуберкулезных ЛС, нейротоксичность ципрофлоксацина, аминогликозидов, аспарагиназы, карбамазепина, солей Li^+ , имипенема, метотрексата, хинина.

Особые указания. В начале лечения возможно усиление кашля, увеличение количества мокроты.

Назначают только в комбинации с другими противотуберкулезными ЛС.

При проведении длительной терапии необходимо регулярно контролировать функцию органа зрения, картину периферической крови, а также функциональное состояние печени и почек.

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

▣ ЭТИОНАМИД

Фарм. группа: противотуберкулезное средство.

Синонимы: Миобид-250; Региницид; Этид; Этионамид; Этомид.

Формы выпуска. *Внутрь:* таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 250 мг, таблетки покрытые оболочкой 250 мг.

Химическое название. 2-Этил-4-пиридинкарботиоамид.

Фармакологическое действие. Противотуберкулезный препарат, действует бактериостатически (подавляет синтез пептидов микобактерий). Угнетает рост и размножение микобактерий туберкулеза при внутриклеточном и внеклеточном расположении (в т. ч. действует на рефрактерные и атипичные формы). Усиливает фагоцитоз в очаге туберкулезного воспаления, что способствует его рассасыванию. В процессе лечения развивается устойчивость микобактерий к препарату.

Фармакокинетика. Абсорбция — высокая. $T_{C_{max}}$ — 1-3 ч. Хорошо проникает в ткани и органы, а также в СМЖ. Метаболизируется в печени. Выведение с желчью — 70-80 %, почками — 20-30 % (менее 1 % — в неизменном виде).

Показания. Туберкулез (легочный и внелегочный, в случае непереносимости или неэффективности других противотуберкулезных ЛС, в т. ч. в составе комплексной туберкулоостатической терапии).

Противопоказания. Гиперчувствительность, беременность, печеночная недостаточность.

С осторожностью. Сахарный диабет, эпилепсия.

Режим дозирования. Внутрь. Взрослым — в начальной суточной дозе 0.25 г; через 5 дней дозу увеличивают до 0.5 г/сут; еще через 5 дней — до 0.75-1 г. Средняя суточная доза — 0.5-1 г.

Детям — в дозе 10-20 мг/кг.

Побочные эффекты. Тошнота, рвота, диарея, гастралгия, метеоризм, желтуха, снижение аппетита, стоматит, периферический нев-

рит, неврит зрительного нерва, ортостатическая гипотензия, тромбоцитопения, гинекомастия, снижение потенции, дефицит пиридоксина, психические нарушения и нарушения менструального цикла, проявления гиповитаминоза В₆, аллергические реакции (кожная сыпь).

Взаимодействие. При одновременном приеме может усиливать некоторые побочные действия (судороги) других противотуберкулезных ЛС.

При одновременном приеме с циклосерином повышается риск возникновения нейротоксических побочных эффектов (особенно у пациентов, имеющих в анамнезе неврологические или психические нарушения).

Особые указания. Перед лечением этионамидом и каждые 2-4 нед необходимо контролировать активность «печеночных» трансаминаз. В случае совместного применения с пиперазиномидом необходим более частый контроль функции печени.

Перед назначением необходимо определить *in vitro* чувствительность выделенной у пациента культуры *Mycobacterium tuberculosis* к этионамиду.

Совместное применение с протионамидом нецелесообразно из-за наличия перекрестной резистентности микобактерий туберкулеза к этим ЛС.

Следует избегать совместного приема ЛС, обладающих гепатотоксическим действием.

Во время лечения этионамидом необходимо назначать пиридоксин.

**Антибактериальные лекарственные средства.
Методы стандартизации препаратов**

Редактор *И. И. Жданюк*
Корректор *Т. А. Кузьмина*
Верстка *А. В. Чирков*

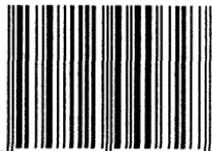
Сдано в набор 24.07.2004. Подписано к печати 15.10.2004.
Формат бумаги 60 x 90¹/₁₆. Бумага офсетная № 1.
Гарнитура Таймс. Печать офсетная. Усл. печ. л. 59,0.
Уч.-изд. л. 70,8. Тираж 1000 экз. Заказ № 11177.

ОАО «Издательство «Медицина».
101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Издательство ЗАО «Шико».
101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Отпечатано с готового оригинал-макета ЗАО «Шико»
в ППП «Типография „Наука”».
121099, Москва, Шубинский пер., 6.

ISBN 5-225-04072-1



9 785225 040727

