

В.А. Сипливый,  
А.И. Дронов,  
Е.В. Конь,  
Д.В. Евтушенко

**АНТИБИОТИКИ  
И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ  
В ХИРУРГИИ**

**2006**

В.А. Сипливый,  
А.И. Дронов,  
Е.В. Конь,  
Д.В. Евтушенко

---

**АНТИБИОТИКИ  
И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ  
В ХИРУРГИИ**

---

Киев- 2006

ББК 54.5

**Рецензенты:**

В.И. Лупальцов, член-корреспондент АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор.

Б.М. Даценко, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургии и проктологии Харьковской медицинской академии последипломного образования.

**Сипливый В.А.**

**Антибиотики и антибактериальная терапия в хирургии**

/ В.А.Сипливый, А.И. Дронов, Е.В. Конь, Д.В. Евтушенко. –

К., – 2006. – 100 с. – Библиогр. С .94-99

Представлены сведения об основных классах антибактериальных препаратов. Изложены вопросы применения антибиотиков в профилактике хирургической инфекции и антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций. Рассмотрены вопросы ступенчатой терапии, выбора адекватной антибактериальной терапии; представлена антибактериальная терапия холангита, острого панкреатита, перитонита, хирургического сепсиса. Отражена антибиотикорезистентность возбудителей хирургической инфекции и пути ее преодоления, аллергические реакции на антибиотики.

Для интернов, клинических ординаторов, врачей.

ISBN 966-8026-75-6

Сипливый В.А., Дронов А.И., Конь Е.В., Евтушенко Д.В., ООО «Ферзь-ГА», 2006

# СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ .....	5
ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ .....	7
• Группа пенициллинов .....	7
• Группа цефалоспоринов .....	13
• Группа монобактамов .....	20
• Группа карбоиенемов .....	21
• Группа макролидов .....	23
• Группа гликопептидов .....	26
• Группа тетрациклинов .....	27
• Группа аминогликозидов .....	28
• Группа полимиксинов .....	30
• Группа липкозамидов .....	31
• Группа питроимидозолов .....	32
• Группа нитрофуранов .....	33
• Группа оксазолидинонов .....	33
• Группа хинолонов / фторхинолонов .....	34
• Группа сульфаниламидов и ко-тримоксазол .....	40
АНТИБИОТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ .....	43
• Основные возбудители раневой инфекции .....	44
• Принципы антибиотикопрофилактики .....	45
• Критерии выбора препарата для антибиотикопрофилактики .....	46
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ .....	53
• Основные возбудители интраабдоминальных инфекций .....	53
• Принципы лечения интраабдоминальных инфекций .....	54
СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ – НОВЫЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ .....	55
ВЫБОР АДЕКВАТНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ .....	59
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГНОЙНОГО ХОЛАНГИТА .....	61
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА .....	67
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ .....	72
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО СЕПСИСА .....	78
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ .....	83
АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА АНТИБИОТИКИ .....	88
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	94

## ВВЕДЕНИЕ

Антибактериальные препараты в хирургической практике нашли свое применение как для профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений, так и для лечения инфекционной патологии различной локализации.

Частота послеоперационных гнойно-септических осложнений составляет, по данным различных исследователей, от 0,29% до 30% (Аверьянов М.Г., Соколовский В.Т., 1999; Донцов Г.И. с соавт., 1999; Филатов Н.Н. с соавт., 1999). Риск послеоперационных осложнений минимален при чистых операциях (менее 2-5%) и максимален при так называемых грязных операциях (до 30-40%) (Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., 2002). Различия в приводимых данных не снижают значимости проблемы этих осложнений, замедляющих выздоровление больных, увеличивающих летальность, длительность госпитализации и стоимость стационарного лечения. Это вызвало необходимость в формулировке концепции профилактического применения антибактериальных препаратов в хирургии. Общие принципы антибиотикопрофилактики были сформулированы еще в 60-х годах XX столетия на основании классических работ J.Burke, затем уточнены по результатам клинической апробации предложенных режимов и опыта антибактериальной профилактики послеоперационной инфекции в 80-90-е годы, и продолжают модифицироваться до настоящего времени.

Применение антибактериальных препаратов с целью лечения широко используется в таких областях хирургии, как инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов, в абдоминальной и сердечно-сосудистой хирургии, в урологической и гинекологической практике. Следует подчеркнуть, что антибактериальная терапия, не подменяя хирургическую операцию и другие компоненты медикаментозной терапии, существенно влияет на эффективность лечения хирургической инфекции. Так, например, по данным D.Wittman (1991), проанализировавшего результаты лечения перитонита в период с 1901 по 1980 годы, вклад антибактериальной терапии в общее снижение летальности при этом заболевании за 80 лет составляет не менее 20%. В то же время, по заключению Б.Р.Гельфанда (1998), неадекватное назначение антибиотиков увеличивает смертность от перитонита минимум на 20%. Кроме того, по данным этого же автора, неадекватная антибактериальная терапия имеет большое фармакоэкономическое значение, так как стоимость лекарственного лечения перитонита увеличивается на 89%, а общая стоимость стационарного лечения — на 30%.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что своевременная и адекватная антибактериальная терапия определяет не только дальнейший прогноз при хирургических инфекциях, но и имеет существенное экономическое значение для медицинских учреждений. В связи с этим антибактериальная терапия должна быть стандартизирована при различной патологии.

В то же время, одной из существенных проблем последних десятилетий является все более широко распространяющаяся резистентность микроорганизмов к антибиотикам, связанная с неадекватным использованием антибактериальных препаратов, ведущим к селекции устойчивых штаммов. Примером этому являются две эпидемии резистентности к макролидам среди изолятов пиогенных стрептококков (*Streptococcus pyo-*

genes), свидетелем которых стала Европа в конце 1980-х — начале 90-х годов. Первая эпидемия началась в Финляндии в 1988 г., вторая — в Италии в 1993 г., обе они были связаны с более распространенным, чем в других странах, употреблением макролидов.

С целью сохранения эффективности антибиотиков создан Международный Союз по рациональному использованию антибиотиков (APUA, 1981г.), членом которого является и основанная в августе 1998г. Украинская ассоциация по рациональному использованию антибиотиков. Одна из попыток дать новое определение рациональному использованию антибиотиков была сделана на конференции «Микробная угроза» (Копенгаген, 1998): «Лечение должно ограничиваться случаями бактериальных инфекций с использованием антибиотиков, направленных против причинного агента, которые назначаются в оптимальных дозах, с оптимальными интервалами времени между введением очередных доз и длительностью лечения, в сочетании со средствами, направленными на обеспечение максимального согласования больного с режимом терапии, и именно тогда, когда польза от лечения превышает индивидуальный и общий риск».

## **КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

*(И.Г.Березняков, В.В.Страшный, 1997)*

Антибактериальные средства классифицируют на основании химической структуры, механизма действия, противомикробного спектра, типа действия на микробную клетку.

По *химическому строению* выделяют антибиотики (природные и полусинтетические) и синтетические антибактериальные средства:

### **I. Антибиотики:**

#### **A. Бета-лактамы антибиотики:**

- пенициллины:

- природные (естественные),

- полусинтетические:

- пенициллиназоустойчивые,

- аминопенициллины,

- комбинированные препараты аминопенициллинов и ингибиторов бета-лактамаз,

- антисинегнойные пенициллины:

- карбоксипенициллины,

- уреидопенициллины,

- комбинированные препараты антисинегнойных пенициллинов и ингибиторов бета-лактамаз;

- цефалоспорины 1, 2, 3 и 4-го поколений;

- карбацефемы;

- оксалактамы;

- монобактамы;

- карбапенемы.

#### **B. Антибиотики других классов:**

- макролиды;
- азалиды;
- гликопептиды;
- левомецетин (хлорамфеникол);
- ансамакролиды (рифамицины);
- тетрациклины;
- аминогликозиды;
- полимиксины;
- линкозамины;
- липопептидные антибиотики (даптомицин);
- стрептограммины (хинупристин/дальфопристин);
- кетолиды (телитромицин).

II. Синтетические антибактериальные средства:

- сульфаниламиды;
- противотуберкулезные средства;
- нитроимидазолы;
- производные хиноксолина;
- производные диаминопиримидина;
- хинолоны;
- фторхинолоны;
- нитрофураны;
- производные 8-оксихинолина,
- оксазолидиноны;
- ингибиторы пептидилдеформилазы.

По механизму действия антибактериальные средства разделяют на 4 основные группы (табл. 1):

Таблица 1.  
Классификация антибактериальных препаратов по механизму и типу действия

Бактерицидные			Бактериостатические
Ингибиторы синтеза компонентов микробной стенки	Ингибиторы функции цитоплазматической мембраны	Ингибиторы синтеза белка и ингибиторы ДНК-гиразы бактерий	Ингибиторы синтеза белка и нуклеиновых кислот
<i>β-лактамы Гликопептиды фосфомицин</i>	<i>Полимиксины Грамицидин Циклосерин Противогрибковые антибиотики полиенового ряда</i>	<i>Азалиды Аминогликозиды Ансамакролиды (группа рифампицина) Фторхинолоны</i>	<i>Макролиды* Линкозамины Тетрациклины Фузидин Хлорамфеникол**</i>

**Примечание:**

- \* — на коринебактерии дифтерии, возбудитель коклюша макролиды действуют бактерицидно;  
\*\* — на гемофильную палочку, менингококк хлорамфениколы действуют бактерицидно.

1) ингибиторы синтеза клеточной стенки микроорганизмов (пенициллины, цефа-

лоспорины, ванкомицин, фосфомицин);

2) препараты, нарушающие молекулярную организацию и функцию цитоплазматических мембран (полимиксины и некоторые противогрибковые медикаменты);

3) антибиотики, подавляющие синтез белка (пеобратимо – аминогликозиды; обратимо – макролиды, тетрациклины, левомицетин, линкозамиды);

4) лекарственные средства, нарушающие синтез нуклеиновых кислот (ансамacroлиды, фторхинолоны, сульфаниламиды, триметоприм, нитроимидазолы).

По *типу действия* на микробную клетку различают антибактериальные средства (см. табл.1):

1) бактерицидные ( $\beta$ -лактамы, аминогликозиды, ансамacroлиды, полимиксины) и

2) бактриостатические (тетрациклины, макролиды, левомицетин, линкозамиды).

Некоторые из антибиотиков, например, макролиды, в зависимости от дозы могут оказывать как бактриостатическое, так и бактерицидное действие.

По *спектру противомикробного действия* антибактериальные препараты разделяют на:

1) препараты, действующие преимущественно на грамположительные и грамотрицательные кокки (стафилококки, стрептококки, гонококки) и некоторые грамположительные палочки. К ним относятся природные и пенициллиназоустойчивые пенициллины, цефалоспорины I поколения, макролиды, ванкомицин, линкозамиды;

2) препараты широкого спектра действия, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: аминогликозиды, тетрациклины, левомицетин, аминопенициллины, антисинегнойные пенициллины и цефалоспорины II поколения;

3) препараты с преимущественной активностью в отношении грамотрицательных микробов (полимиксины, цефалоспорины III поколения, фторхинолоны);

4) противотуберкулезные средства (в том числе антибиотики стрептомицин и рифампицин);

5) противогрибковые медикаменты.

В литературе предпочтение традиционно отдается классификации антибактериальных средств по химическому строению.

## **ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

*(по Л.С.Страчунскому с соавт., 2002; Н.Я. Доценко с соавт., 2003)*

### **Группа пенициллинов**

Пенициллины являются первыми антимицробными препаратами, разработанными на основе продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (табл.2). Они относятся к обширному классу  $\beta$ -лактамных антибиотиков ( $\beta$ -лактамов), который включает также цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы. Общим в структуре этих антибиотиков является четырехчленное  $\beta$ -лактамное кольцо.  $\beta$ -лактамы составляют основу современной химиотерапии, так как занимают ведущее или важное место в лечении большинства инфекций.

Таблица 2.  
Классификация пенициллинов

Природные пенициллины	Полусинтетические пенициллины		
	Изоксазолилпенициллины	Аминопенициллины	Ингибиторозащищенные пенициллины
Бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соли Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль пенициллина) Бензатип бензилпенициллин Феноксиметилпенициллин	Оксациллин Клоксациллин Диклоксациллин	Ампициллин Амоксициллин	Амоксициллин/ клавуланат Амнициллин/ сульбактам Тикарциллин/ клавуланат Пиперациллин/ тазобактам
	Карбокситенициллины	Уреидопенициллины	
	Карбенициллин Тикарциллин	Азлоциллин Пиперациллин	

### Механизм действия

Пенициллины (как и все другие  $\beta$ -лактамы) обладают бактерицидным эффектом. Мишень их действия — пенициллинсвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана - биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.

Поскольку пептидогликан и пенициллинсвязывающие белки отсутствуют у млекопитающих, специфическая токсичность в отношении макроорганизма для  $\beta$ -лактамов нехарактерна.

### Спектр активности

#### Природные пенициллины

Характеризуются идентичным антимикробным спектром, но несколько различаются по уровню активности. Величина минимальной подавляющей концентрации (МПК) феноксиметилпенициллина в отношении большинства микроорганизмов, как правило, несколько выше, чем бензилпенициллина.

Эти антибиотики активны в отношении грамположительных бактерий, таких как *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, в меньшей степени — в отношении *Enterococcus spp.* Для энтерококков характерны также межвидовые различия в уровне чувствительности к пенициллинам: если штаммы *E. faecalis* обычно чувствительны, то *E. faecium*, как правило, устойчивы.

К природным пенициллинам высокочувствительны листерии (*L. monocytogenes*), эризипелотрикс (*E. rhusiopathiae*), большинство коринебактерий (включая *C. diphtheriae*) и родственных микроорганизмов. Важным исключением является высокая частота устойчивости среди *Corynebacterium jeikeium*.

Из грамотрицательных бактерий к природным пенициллинам чувствительны

*Neisseria spp.*, *Pasteurella multocida* и *Haemophilus ducreyi*.

Большинство анаэробных бактерий (актиномицеты, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*) чувствительны к природным пенициллинам. Практически важным исключением из спектра активности природных пенициллинов являются *Bacteroides fragilis* и другие бактероиды.

Природные пенициллины высокоактивны в отношении спирохет (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*).

Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего встречается среди стафилококков. Она связана с продукцией  $\beta$ -лактамаз (частота распространения 60-80%) или наличием дополнительного пенициллинсвязывающего белка. В последние годы отмечается рост устойчивости гонококков.

### **Изоксазолпенициллины**

**(пенициллиназостабильные, антистафилококковые пенициллины)**

Основным антибиотиком этой группы является оксациллин. По антимикробному спектру он близок к природным пенициллинам, однако уступает им по уровню активности в отношении большинства микроорганизмов. Принципиальным отличием оксациллина от других пенициллинов является устойчивость к гидролизу многими  $\beta$ -лактамазами.

Основное клиническое значение имеет устойчивость оксациллина к стафилококковым  $\beta$ -лактамазам. Благодаря этому оксациллин оказывается высокоактивным в отношении подавляющего большинства штаммов стафилококков (включая пенициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (PRSA)) – возбудителей внебольничных инфекций. Активность препарата в отношении других микроорганизмов не имеет практического значения. Оксациллин не действует на стафилококки, резистентность которых к пенициллинам связана не с выработкой  $\beta$ -лактамаз, а с появлением атипичных пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) – метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA).

### **Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины**

Спектр активности аминопенициллинов расширен за счет действия на некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* – *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* и *Proteus mirabilis*, для которых характерен низкий уровень продукции хромосомных  $\beta$ -лактамаз. По активности в отношении шигелл ампициллин несколько превосходит амоксициллин.

Преимущество аминопенициллинов перед природными пенициллинами отмечается в отношении *Haemophilus spp.* Важное значение имеет действие амоксициллина на *Helicobacter pylori*.

По спектру и уровню активности в отношении грамположительных бактерий и анаэробов аминопенициллины сопоставимы с природными пенициллинами. Однако листерии более чувствительны к аминопенициллинам.

Аминопенициллины подвержены гидролизу всеми  $\beta$ -лактамазами.

Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) расширен за счет таких грамотрицательных бактерий, как *Klebsiella spp.*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter diversus*, а также анаэробов груп-

ны *B. fragilis*, которые синтезируют хромосомные  $\beta$ -лактамазы класса А.

Кроме того, ингибиторозащищенные аминопенициллины активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией  $\beta$ -лактамаз: стафилококков, гонококков, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus spp.*, *E. coli*, *P. mirabilis*.

В отношении микроорганизмов, устойчивость которых к пенициллинам не связана с продукцией  $\beta$ -лактамаз (например, MRSA, *Streptococcus pneumoniae*), ингибиторозащищенные аминопенициллины каких-либо преимуществ не проявляют.

#### **Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины**

Спектр действия карбенициллина и тикарциллина в отношении грамположительных бактерий в целом совпадает с таковым других пенициллинов, но уровень активности ниже.

Карбоксипенициллины действуют на многих представителей семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *C. diversus*), а также на *Pseudomonas aeruginosa* и другие неферментирующие микроорганизмы. Следует учитывать, что многие штаммы синегнойной палочки в настоящее время устойчивы.

Эффективность карбоксипенициллинов ограничивается способностью многих бактерий к выработке различных  $\beta$ -лактамаз. Негативный эффект некоторых из этих ферментов (класс А) не проявляется в отношении ингибиторозащищенного производного тикарциллина — тикарциллин/клавуланата (**Тиментин**), который имеет более широкий антимикробный спектр за счет действия на *Klebsiella spp.*, *P. vulgaris*, *C. diversus*, а также *B. fragilis*. К нему реже отмечается резистентность других грамотрицательных бактерий и стафилококков.

Наибольшее клиническое значение имеет наличие у Тиментина высокой активности в отношении наиболее важных возбудителей госпитальных инфекций — метициллинчувствительных стафилококков, кишечной палочки, протей, энтеробактера, псевдомонад, а также всех значимых анаэробов. Тиментин активен в отношении *Stenotrophomonas maltophilia*.

Однако наличие ингибитора  $\beta$ -лактамаз не всегда обеспечивает активность в отношении ряда грамотрицательных бактерий, продуцирующих хромосомные  $\beta$ -лактамазы класса С.

#### **Уреидопенициллины и ингибиторозащищенные уреидопенициллины**

Азлоциллин и пиперациллин обладают сходным спектром активности. По действию на грамположительные бактерии они существенно превосходят карбоксипенициллины и приближаются к аминопенициллинам и природным пенициллинам.

Уреидопенициллины высокоактивны в отношении практически всех важнейших грамотрицательных бактерий: семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, других псевдомонад и неферментирующих микроорганизмов.

Однако самостоятельное клиническое значение уреидопенициллинов достаточно ограничено, что объясняется их лабильностью к действию подавляющего большинства  $\beta$ -лактамаз как стафилококков, так и грамотрицательных бактерий.

Этот недостаток в значительной степени компенсирован у ингибиторозащищенного препарата пиперациллин/тазобактама, обладающего наиболее широким спектром (включая анаэробы) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов. Тем не менее, как и в случае с другими ингибиторозащищенными

пенициллинами, штаммы, вырабатывающие  $\beta$ -лактамазы класса C, являются устойчивыми к пиперациллин/тазобактаму.

Таблица 3.

**Препараты группы пенициллинов. Основные характеристики и особенности применения**

Препарат	Особенности лекарственного средства
<i>Природные пенициллины</i>	
Бензилпенициллин (калиевая и натриевая соль)	Основной природный пенициллин. Преимущественная активность в отношении грамположительных микроорганизмов. Высокая аллергенность
Бензилпенициллин прокаин	Не создает высоких концентраций в крови. Показания: стрептококковые инфекции легкой и средней тяжести, амбулаторные формы пневмококковой пневмонии. При передозировке возможны психические расстройства. Противопоказан при аллергии на прокаин (новокаин)
Бензатин бензилпенициллин (бициллин-1, ретарпен)	Не создает высоких концентраций в крови. Не допускается внутрисосудистое введение. Показания: сифилис, стрептококковые инфекции легкой и средней тяжести, профилактика скарлатины и рецидивирующей рожи, круглогодичная профилактика ревматизма
Бензилпенициллин (калиевая соль)/бензилпенициллин прокаин/бензатин бензилпенициллин (1:1:1) (Бициллин-3)	Не создает высоких концентраций в крови. Не допускается внутрисосудистое введение. Показания: стрептококковые инфекции легкой и средней тяжести, круглогодичная профилактика ревматизма. Противопоказан при аллергии на прокаин (новокаин)
Бензатин бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаин (4:1) (Бициллин-5)	См. Бициллин-3
Феноксиметилпенициллин (оспен, пепбене)	Не создает высоких концентраций в крови. Показания: стрептококковые инфекции легкой и средней тяжести, круглогодичная профилактика ревматизма
<i>Изоксазолилпенициллины</i>	
Оксациллин	Антистафилококковый пенициллин. При приеме внутрь не создает высоких концентраций в крови. Показания: стафилококковые инфекции (кроме вызванных MRSA)
<i>Аминопенициллины</i>	
Ампициллин (ампицил, пентрексил, росциллин и др.)	Спектр активности расширен за счет <i>E.coli</i> , сальмонелл, шигелл, не продуцирующих $\beta$ -лактамазы штаммов <i>Haemophilus influenzae</i> . При приеме внутрь не создает высоких концентраций в крови. Может вызывать неаллергическую сыпь

Амоксициллин (оспамокс, флемоксин, хиноксил и др.)	Биодоступность не зависит от пищи. Лучше ампициллина проникает в легочную ткань. Различия между ними заключаются в фармакокинетике: амоксициллин лучше всасывается с созданием в крови, мокроте, моче более высоких и стабильных концентраций, лучше распределяется в тканях, принимается не 4, а 3 раза в день. Показания: инфекции дыхательных путей (ДП) и мочевыводящих путей (МВП) легкой и средней степени тяжести; эрадикация <i>H.pylori</i> ; профилактика эндокардита
<b>Карбоксипенициллины</b>	
Карбенициллин	Главное клиническое значение — активность в отношении <i>P.aeruginosa</i> ,
	но сейчас многие штаммы устойчивы. Низкая активность в отношении грамположительных кокков. Может вызывать электролитные расстройства, нарушение агрегации тромбоцитов, флебит
<b>Уреидопенициллины</b>	
Азлоциллин (азлин, секуропен)	Спектр расширен за счет <i>Enterobacteriaceae</i> и неферментирующих бактерий. Главное клиническое значение — активность в отношении <i>P.aeruginosa</i> , но сейчас многие штаммы устойчивы. Переносится лучше, чем карбенициллин
Пиперациллин	Спектр расширен за счет <i>Enterobacteriaceae</i> и неферментирующих бактерий. Главное клиническое значение — активность в отношении <i>P.aeruginosa</i> , но сейчас многие штаммы устойчивы. Переносится лучше, чем карбенициллин
<b>Ингибиторозащищенные пенициллины</b>	
Амоксициллин/ клавуланат (Аугментин)	Спектр расширен за счет PRSA, продуцирующих β-лактамазы штаммов <i>H.influenzae</i> , представителей <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>B.fragilis</i> . Более широкие возможности при инфекциях ДП и МВП. Может использоваться при инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях, для профилактики в хирургии
Ампициллин/ сульбактам (амписульбин, уназин)	Спектр расширен за счет PRSA, продуцирующих β-лактамазы штаммов <i>H.influenzae</i> , некоторых представителей <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>B.fragilis</i> . Более широкие возможности при инфекциях ДП и МВП. Может использоваться при инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях, для профилактики в хирургии
Тикарциллин/ клавуланат (ТИМЕНТИН)	Спектр расширен за счет PRSA, продуцирующих β-лактамазы штаммов <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>B.fragilis</i> . Применяется при нозокомиальных инфекциях
Пиперациллин/ тазобактам (тазоцин)	Широкий спектр, охватывающий большинство грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, <i>B.fragilis</i> . Как и тикарциллин/клавуланат, отличается активностью против <i>P.aeruginosa</i> и

отсутствием лекарственных форм для применения внутрь. По активности против стрептококков (включая пневмококки) практически равноценен природным пенициллинам и аминопенициллинам. Действует на стафилококки (кроме метициллинорезистентных штаммов).  
Применяется при нозокомиальных инфекциях. Не назначается детям до 12 лет

### Группа цефалоспоринов

Цефалоспорины относятся к  $\beta$ -лактамам и представляют один из наиболее обширных классов антимикробных препаратов. Выделяют четыре поколения цефалоспоринов (см. табл. 4), причем первые три представлены препаратами для парентерального и перорального применения. Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности, цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех антибиотиков. Показания к применению препаратов каждого из поколений зависят от особенностей их антимикробной активности и фармакокинетических характеристик. Структурное сходство цефалоспоринов с пенициллинами определяют одинаковый механизм антимикробного действия и перекрестную аллергию у некоторых пациентов.

#### Механизм действия

Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением образования клеточной стенки бактерий (см. «Группа пенициллинов»).

#### Спектр активности

В ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов.

Общим для всех цефалоспоринов является отсутствие значимой активности в отношении энтерококков, MRSA и *L.monocytogenes*. Коагулазонегативные стафилококки (КНС) менее чувствительны к цефалоспорином, чем *S.aureus*.

Таблица 4.  
Классификация цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение*	IV поколение
<i>Парентеральные</i>			
Цефазолин Цефалоридин	Цефутоксим Цефотетан Цефокситин Цефамандол	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтазидим Цефоперазон Цефодизим Цефоперазон/ сульбактам	Цефепим Цефширом
<i>Пероральные</i>			
Цефалексин Цефадроксил	Цефутоксим ацетил Цефаклор	Цефиксим Цефтибутен	

\*Цефалоспорины III поколения также подразделяются на 3 подгруппы по спектру действия:  
IIIa - базисные: цефотаксим, цефтриаксон;  
IIIb - антиспешнойные: **Фортум**, цефоперазон;  
IIIc - активные против энтеробактерий: цефодизим, цефпирамид, цефтизоксим.

### **Цефалоспорины I поколения**

Характеризуются сходным антимикробным спектром, однако препараты, предназначенные для приема внутрь (цефалексин, цефадроксил), несколько уступают парентеральным (цефазолин).

Антибиотики активны в отношении *Streptococcus spp.* (*S.pyogenes*, *S.pneumoniae*) и метициллиночувствительных *Staphylococcus spp.* По уровню антипневмококковой активности цефалоспорины I поколения уступают аминопеницилинам и большинству более поздних цефалоспоринов. Клинически важной особенностью является отсутствие активности в отношении энтерококков и листерий.

Несмотря на то, что цефалоспорины I поколения устойчивы к действию стафилококковых  $\beta$ -лактамаз, отдельные штаммы, являющиеся гиперпродуцентами этих ферментов, могут проявлять к ним умеренную устойчивость. Пневмококки проявляют полную природную резистентность к цефалоспорином I поколения и пеницилинам.

Цефалоспорины I поколения обладают узким спектром действия и невысоким уровнем активности в отношении грамотрицательных бактерий. Они эффективны против *Neisseria spp.*, однако клиническое значение этого факта ограничено. Активность в отношении *H.influenzae* и *M.catarrhalis* клинически незначима. Природная активность в отношении *M.catarrhalis* достаточно высока, однако они чувствительны к гидролизу  $\beta$ -лактамазами, которые продуцируют практически 100% штаммов. Из представителей семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны *E.coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* и *P.mirabilis*, при этом активность в отношении сальмонелл и шигелл не имеет клинического значения. Среди штаммов *E.coli* и *P.mirabilis*, вызывающих внебольничные и особенно нозокомиальные инфекции, широко распространена приобретенная устойчивость, обусловленная продукцией  $\beta$ -лактамаз широкого и расширенного спектров действия.

Другие энтеробактерии, *Pseudomonas spp.* и неферментирующие бактерии устойчивы.

Ряд анаэробов чувствителен, устойчивость проявляют *B.fragilis* и родственные микроорганизмы.

### **Цефалоспорины II поколения**

Между двумя основными представителями этого поколения — цефуросксимом и цефаклором — существуют определенные различия. При сходном антимикробном спектре цефуросксим более активен в отношении *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.* Оба препарата неактивны в отношении энтерококков, MRSA и листерий.

Пневмококки проявляют природную резистентность к цефалоспорином II поколения и пенициллину.

Спектр действия цефалоспоринов II поколения в отношении грамотрицательных микроорганизмов шире, чем у представителей I поколения. Оба препарата активны в отношении *Neisseria spp.*, но клиническое значение имеет только активность цефуроск-

сима в отношении гонококков. Цефуроксим более активен в отношении *M. catarrhalis* и *Haemophilus spp.*, поскольку устойчив к гидролизу их  $\beta$ -лактамазами, в то время как цефаклор частично разрушается этими ферментами.

Из семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны не только *E.coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *P.mirabilis*, но и *Klebsiella spp.*, *P.vulgaris*, *C.diversus*. При продукции перечисленными микроорганизмами  $\beta$ -лактамаз широкого спектра они сохраняют чувствительность к цефуроксиму. Цефуроксим и цефаклор разрушаются  $\beta$ -лактамазами расширенного спектра (БЛРС).

Некоторые штаммы *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Serratia spp.*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri* могут проявлять умеренную чувствительность к цефуроксиму *in vitro*, однако клиническое применение этого антибиотика при инфекциях, вызываемых перечисленными микроорганизмами, нецелесообразно.

Псевдомонады, другие неферментирующие микроорганизмы, анаэробы группы *B.fragilis* устойчивы к цефалоспорином II поколения.

### **Цефалоспорины III поколения**

Цефалоспорины III поколения наряду с общими чертами характеризуются определенными особенностями.

Базовыми антибиотиками этой группы являются цефотаксим и цефтриаксон, практически идентичные по своим антимикробным свойствам. Оба характеризуются высоким уровнем активности в отношении *Streptococcus spp.*, при этом значительная часть пневмококков, устойчивых к пенициллину, сохраняет чувствительность к цефотаксиму и цефтриаксону. Эта же закономерность характерна и для зеленящих стрептококков. Цефотаксим и цефтриаксон активны в отношении *S.aureus*, кроме MRSA, в несколько меньшей степени — в отношении КНС. Коринебактерии (кроме *C.jejikeium*), как правило чувствительны.

Энтерококки, MRSA, *L.monocytogenes*, *Bacillus anthracis* и *Bacillus cereus* — устойчивы.

Цефотаксим и цефтриаксон высокоактивны в отношении менингококков, гонококков, *H.influenzae* и *M.catarrhalis*, в том числе и в отношении штаммов с пониженной чувствительностью к пенициллину, независимо от механизма устойчивости.

Цефотаксим и цефтриаксон обладают высокой природной активностью в отношении практически всех представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая микроорганизмы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы широкого спектра. Устойчивость *E.coli* и *Klebsiella spp.* чаще всего обусловлена продукцией БЛРС. Устойчивость *Enterobacter spp.*, *C.freundii*, *Serratia spp.*, *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri* обычно связана с гиперпродукцией хромосомных  $\beta$ -лактамаз класса С.

Цефотаксим и цефтриаксон иногда бывают активны *in vitro* в отношении некоторых штаммов *P.aeruginosa*, других неферментирующих микроорганизмов и *B.fragilis*, однако их никогда не следует применять при соответствующих инфекциях.

Цефтазидим и цефоперазон по основным антимикробным свойствам сходны с цефотаксимом и цефтриаксоном. К их отличительным характеристикам можно отнести следующие:

- выраженная (особенно у цефтазидима) активность в отношении *P.aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов;

<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Serratia marcescens</i>	-	++	+	++	++	+++
<i>H.influenzae</i>	++	+++	++	+++	+++	+++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	+	++	++
<i>Bacteroides fragilis</i>	-	++	+++	++	-	-

**Примечание:**

(-) — чувствительны менее 50% штаммов; (+) — чувствительны 50-80% штаммов; (++) — чувствительны 81-95% штаммов; (+++) — чувствительны более 95% штаммов.

**Ингибиторозащищенные цефалоспорины**

Единственным представителем этой группы  $\beta$ -лактамов является цефоперазон/сульбактам. По сравнению с цефоперазоном спектр действия комбинированного препарата расширен за счет анаэробных микроорганизмов, препарат также активен в отношении большинства штаммов энтеробактерий, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы широкого и расширенного спектров. Данный антибиотик высокоактивен в отношении *Acinetobacter spp.* за счет антибактериальной активности сульбактама.

В таблице 6 представлены основные характеристики препаратов группы цефалоспоринов для приема внутрь, а в таблице 7 — для парентерального применения.

Таблица 6.

**Препараты группы цефалоспоринов для перорального применения**

Препарат	Особенности лекарственного средства
Цфалексин (споридекс, цфалекс)	Цефалоспорин I поколения. Преимущественная активность в отношении грамположительных кокков. Показания: тонзиллофарингит, нетяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
Цефадроксил (биодроксил, дурацеф)	Цефалоспорин I поколения. Воздействует на $\beta$ -гемолитические пнсвмококки, стрептококки, <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Moraxella spp.</i> и <i>E.coli</i> . не вызывает роста условно-патогенной флоры кишечника. В отличие от цфалексина имеет меньшую кратность приема. Показан при фарингитах и тонзиллитах, уроинфекции, стрептококковых поражениях кожи.
Цефуроксим аксетил (зиннат)	Цефалоспорин II поколения. Более активен в отношении пневмококков и грамотрицательных бактерий. Пища повышает биодоступность. Показания: инфекции ДП, МВП, кожи и мягких тканей. Может использоваться для ступенчатой терапии после парентерального цефуроксима
Цсфаклор (верцеф, цсклор)	Цефалоспорин II поколения. Отличия от цефуроксима аксетила:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- менее устойчив к <math>\beta</math>-лактамазам;</li> <li>- менее активен в отношении пневмококков, <i>H. influenzae</i> и <i>M. catarrhalis</i></li> </ul>
Цефиксим (супракс, цефспап)	<p>Цефалоспорины III поколения. Расширенный спектр активности в отношении грамотрицательных бактерий. Хорошо проникает в бронхи, легкие, почки, миндалины, среднее ухо. Показания: инфекции ДП и МВП. Может использоваться для ступенчатой терапии после парентеральных цефалоспоринов III поколения</p>
Цефтибутен (цедекс)	<p>Цефалоспорины III поколения. <i>Отличия от цефиксима:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- более высокая биодоступность;</li> <li>- менее активен в отношении пневмококков</li> </ul>
Цефподоксим проксетил (орелокс)	<p>В высоких концентрациях накапливается в слизистой оболочке бронхов, плевральной жидкости, экссудатах. Показан при тонзиллитах, синуситах, бронхитах, пневмониях, мочевой инфекции. Наиболее эффективный антипневмококковый оральный цефалоспорины. По клинической эффективности приравнивается к амоксициллину.</p>

Таблица 7.

**Препараты группы цефалоспоринов для парентерального применения**

Препарат	Особенности лекарственного средства
Цефазолин (цефлин, кефзол, цефазолин)	<p>Цефалоспорины I поколения. Преимущественная активность в отношении грамположительных кокков. Показания: периоперационная профилактика в хирургии, амбулаторные инфекции кожи и мягких тканей</p>
Цефуросим (Зинацеф)	<p>Цефалоспорины II поколения. Более активен в отношении пневмококков и грамотрицательных бактерий. Показания: внебольничная пневмония, инфекции МВП, кожи и мягких тканей, периоперационная профилактика.</p>
Цефамандол (кефилор, мандол)	<p>Цефалоспорины II поколения. Более активен в отношении стафилококков, чем другие цефалоспорины. Как и цефуросим, хорошо проникает в костную ткань и гематому.</p>
Цефокситин (бонцефин, цефокситин, цефоксин)	<p>Цефалоспорины II поколения. Отличается большей активностью в отношении <i>B. fragilis</i> (на практике проблема <i>B. fragilis</i> решается назначением метронидазола). Не угнетает, а стимулирует иммунную систему. Показан при инфекциях органов дыхания, мочевыводящих путей, интраабдоминальных и тазовых инфекциях, синуситах, остеомиелите.</p>

Цефотаксим	<p>Базовый цефалоспориин III поколения.          Высокая активность в отношении стрептококков и грамотрицательных микроорганизмов.          Не провоцирует коагулопатии (Березняков И.Г., 1999; Sattler F.R. et al., 1986).          Высокоактивный антибиотик для лечения госпитальных инфекций кожи и мягких тканей, интраабдоминальных, мочеполовой сферы, нижнего респираторного тракта (Privitera G. et al., 1992).          Достигает адекватной концентрации в асцитической жидкости у больных со спонтанным бактериальным перитонитом (Rupyon B.A. et al., 1991)</p>
Цефтриаксон	<p>Базовый цефалоспориин III поколения.  <i>Отличия от цефотаксима:</i>          - длительный T<sub>s</sub>;          - экскреция с мочой и с желчью;          - может вызывать псевдохолелитиаз.          Создает высокие и длительно сохраняющиеся тканевые концентрации, которые мало зависят от состояния гемодинамики, в связи с этим применение цефтриаксона у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии приводит к более быстрой положительной динамике чем при применении других цефалоспоринов III генерации.</p>
Цефтазидим (Фортум)	<p>Цефалоспориин III поколения, активный в отношении синегнойной палочки.          Показания: инфекции при выявлении или высокой вероятности <i>P.aeruginosa</i> и других неферментирующих микроорганизмов; инфекции на фоне нейтропении.          Признан высокоэффективным средством для антимикробной профилактики при трансуретральной резекции предстательной железы.</p>
Цефоперазон (клафотаксим, цефобид)	<p>Цефалоспориин III поколения, активный в отношении синегнойной палочки.  <i>Отличия от цефтазидима:</i>          - менее активен в отношении <i>P.aeruginosa</i>;          - выводится не только с мочой, но и с желчью;          - создает концентрации в желчи, превышающие в 18-20 раз концентрации в крови, в связи с чем успешно применяется при бактериальных поражениях желчевыводящих путей, при перитоните операциях на кишечнике;          - хуже проникает через гематоэнцефалический барьер;          - может вызывать гипопротромбинемия и дисульфирамонподобную реакцию.          Обладает оптимальным синергизмом с аминогликозидами.          При почечной недостаточности коррекции дозы не требуется.</p>
Цефодизим (модивид)	<p>Цефалоспориин III поколения.          Основное преимущество цефодизима — активность против энтеробактерий и большинства изолятов ацинетобактер.          Хорошо переносится больными.          Считается средством выбора при инфекции у больных с иммунодефицитом.</p>

Цефепим	<p>Цефалоспориин IV поколения.</p> <p>Высокая активность в отношении энтеробактерий, <i>Paeruginosa</i> и других неферментирующих микроорганизмов.</p> <p>Активность в отношении некоторых штаммов, устойчивых к III поколению цефалоспоринов. Более высокая устойчивость к БЛРС.</p> <p>Показания: тяжелые нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой; инфекции на фоне нейтропении.</p> <p>Даже при тяжелых инфекциях может назначаться в режиме монотерапии, за исключением больных с нейтропенией (+амикацин) или смешанных аэробно-анаэробных инфекций (+метронидазол).</p>
Цефоперазон/ сульбактам	<p>Ингибиторозащищенный цефалоспориин.</p> <p>Соотношение компонентов 1:1.</p> <p>Высокая активность в отношении <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Acinetobacter spp.</i>, <i>B.fragilis</i>.</p> <p>Показания: тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой; инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний</p>

### Группа монобактамов

Из монобактамов, или моноциклических  $\beta$ -лактамов, в клинической практике применяется один антибиотик — *азтреонам*. Он имеет узкий спектр антибактериальной активности и используется для лечения инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой.

#### Механизм действия

Азтреонам обладает бактерицидным эффектом, который связан с нарушением образования клеточной стенки бактерий.

#### Спектр активности

Своеобразие антимикробного спектра действия азтреонама обусловлено тем, что он устойчив ко многим  $\beta$ -лактамазам, продуцируемым аэробной грамотрицательной флорой, и в то же время разрушается  $\beta$ -лактамазами стафилококков, бактероидов и БЛРС.

Клиническое значение имеет активность азтреонама в отношении многих микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, энтеробактер, клебсиелла, протей, серрация, цитробактер, провиденция, морганелла) и *P.aeruginosa*, в том числе в отношении нозокомиальных штаммов, устойчивых к аминогликозидам, уреидопенициллинам и цефалоспорином.

Азтреонам не действует на ацинетобактер, *S.maltophilia*, *Burkholderia (Pseudomonas) cerasia*, грамположительные кокки и анаэробы.

В таблице 8 представлены основные характеристики азтреонама.

Таблица 8.

#### Препараты группы монобактамов. Основные характеристики и особенности применения

Препарат	Особенности лекарственного средства
Азтреонам (азактам)	<p>Препарат резерва при инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями.</p> <p>Доза корригируется при нарушении функции почек.</p> <p>При циррозе печени доза уменьшается на 20-25%</p>

## Группа карбапенемов

Первый антибиотик из группы карбапенемов - имипенем - появился в клинической практике в 1980г. К настоящему времени известно более 40 природных и синтетических соединений этой группы, однако для клинического применения используются только несколько препаратов: имипенем, меропенем, биапенем и панипенем (последние два применяются в основном в Японии), а также новый препарат, появившийся в последние годы в клинической практике, — 1-β-метил-карбапенем — эртапенем.

β-лактамы группы карбапенемов являются лекарственными средствами с наиболее широким антимикробным спектром, охватывающим грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы. Карбапенемы обладают высокой устойчивостью к действию различных β-лактамаз, включая β-лактамазы расширенного спектра, продуцируемые некоторыми грамотрицательными микроорганизмами; эти микробы обладают высокой устойчивостью к подавляющему большинству антимикробных препаратов и в отношении которых проявляют активность только карбапенемы и некоторые ингибиторозащищенные β-лактамы. Благодаря этим свойствам, а также низкой токсичности карбапенемы нашли широкое применение при лечении тяжелых инфекций, вызванных различными микроорганизмами, включая полирезистентные штаммы. Карбапенемы являются средствами выбора при проведении эмпирической терапии тяжелых инфекций различной локализации, включая и позакостные инфекции. Однако, инфекции, вызванные энтерококками и оксациллинрезистентными стафилококками (последние составляют около половины «госпитальной» микрофлоры), являются противопоказанием к назначению карбапенемов. Клинически важно, что устойчивость госпитальных штаммов микроорганизмов к карбапенемам развивается редко.

### Механизм действия

Карбапенемы оказывают мощное бактерицидное действие, обусловленное нарушением образования клеточной стенки бактерий. По сравнению с другими β-лактамами карбапенемы способны быстрее проникать через наружную мембрану грамотрицательных бактерий и, кроме того, оказывать в отношении них выраженный постантибиотический эффект.

### Спектр активности

Карбапенемы действуют на многие грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы, но между меропенемом и имипенемом имеются два существенных различия с микробиологической точки зрения: меропенем более активен в отношении грамотрицательных бактерий, а имипенем — в отношении грамположительных микроорганизмов.

К карбапенемам чувствительны стафилококки (кроме MRSA), стрептококки, включая *S.pneumoniae* (имипенем более активен в отношении пневмококков, включая и пенициллинрезистентные штаммы), гонококки, менингококки. Имипенем действует на *E.faecalis*.

Имипенем и меропенем высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, клебсиелла, протей, энтеробактер, цитробактер, ацинетобактер, морганелла), в том числе в отношении штам-

мов, резистентных к цефалоспорином III-IV поколения и ингибиторозащищенным пенициллинам. Несколько ниже активность в отношении протей, сerratии, *H.influenzae*. Большинство штаммов *P.aeruginosa* изначально чувствительны, но в процессе применения карбапенемов отмечается нарастание резистентности. При терапии синегнойной инфекции следует учитывать, что меропенем активнее имипенема. Кроме того, 43,8% имипенемрезистентных штаммов *P.aeruginosa* сохраняют чувствительность к меропенему (Jaconis J.P.et al., 1997). Потенциальное клиническое значение имеет более высокая активность меропенема в отношении *V. serasia*, так как этот возбудитель часто вызывает инфекции у больных с муковисцидозом (Simpson J.et al., 1995).

Оба препарата имеют самый широкий спектр активности среди всех  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, поэтому иногда их называют антибиотиками ультраширокого спектра. Но тем не менее, встречаются микроорганизмы с первичной (природной) и вторичной (приобретенной) резистентностью к этим препаратам. Например, *S. maltophilia*, *Mycobacterium spp.* являются первично устойчивыми к имипенему и меропенему.

Вторичная устойчивость микроорганизмов (кроме *P.aeruginosa*) к карбапенемам развивается редко. Устойчивые штаммы часто сохраняют чувствительность к цефалоспорином III поколения.

Спектр антимикробной активности эртапенема представлен в таблице 9. Эртапенем проявляет высокую активность (в ряде случаев превышающую имипенем) в отношении *Enterobacteriaceae* (особенно *C. diversus*, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *M. morgani*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*). Эртапенем показал хорошую активность и в отношении *L. monocytogenes*, оксациллинчувствительных стафилококков, *S. pneumoniae*, *C. freundii*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*. Эртапенем обладает низкой активностью или ее не проявляет в отношении неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *S. maltophilia*), энтерококков и оксациллинрезистентных стафилококков.

Таблица 9.  
Спектр антимикробной активности эртапенема

Аэробные микроорганизмы		Анаэробные микроорганизмы
Грамположительные	Грамотрицательные	
<i>Staphylococcus aureus</i> (метициллинчувствительные штаммы)	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides distasonis</i> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Eubacterium lentum</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Prevotella bivia</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (чувствительные к пенициллину штаммы и штаммы с промежуточной чувствительностью)	<i>Enterobacter cloacae</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Escherichia coli</i>	
	<i>Haemophilus influenzae</i> (не продуцирующие и продуцирующие $\beta$ -лактамазу штаммы)	
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	
	<i>Klebsiella oxytoca</i> (штаммы, не продуцирующие БЛРС)	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	
	<i>Proteus mirabilis</i>	
	<i>Proteus vulgaris</i>	
	<i>Serratia marcescens</i>	

В таблице 10 представлены основные характеристики карбапенемов.

Таблица 10.

**Препараты группы карбапенемов. Основные характеристики и особенности применения**

Препарат	Особенности лекарственного средства
Имипенем/ циластатин	По сравнению с меропенемом более активен в отношении грамположительных кокков, но менее активен в отношении грамотрицательных палочек. Циластатин – ингибитор почечной дегидропептидазы, способствует накоплению имипенема в моче. Циластатин не влияет на активность $\beta$ -лактамаз и не оказывает антибактериального действия.
Меропенем	<i>Отличия от имипенема:</i> - более активен в отношении грамотрицательных бактерий; - менее активен в отношении стафилококков и стрептококков; - не инактивируется в почках; - не обладает просудорожной активностью; - реже вызывает тошноту и рвоту; - не применяется при инфекциях костей и суставов, бактериальном эндокардите; - не применяется у детей до 3 мес; - можно вводить болюсно в течение 5 мин; - нет внутримышечной лекарственной формы; - более высокая стоимость.
Эртапенем	Обладает низкой активностью в отношении актуальных возбудителей нозокомиальных инфекций ( <i>P.aeruginosa, Acinetobacter spp., S. maltophilia, E.faecalis</i> ), но высокой активностью в отношении широкого спектра негоспитальной грамположительной и грамотрицательной флоры. Имеет значительную продолжительность периода полувыведения (3,5-4,5ч), что позволяет назначать препарат в дозе 1г 1 раз в сутки. Высокая эффективность внутримышечного введения у пациентов со среднетяжелыми инфекциями. Показания: тяжелые и осложненные внебольничные пневмонии, абдоминальные и инфекции органов малого таза, инфекции кожи и мягких тканей, уроинфекции.

### Группа макролидов

Макролиды представляют собой класс антибиотиков, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. В зависимости от числа атомов углерода в кольце макролиды подразделяются на 14-членные (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин и др.), 15-членные (азитромицин) и 16-членные (мидекамицин, спирамицин, джозамицин) (см.табл.11). Основное клиническое значение имеет активность макролидов в отношении грамположительных кокков и внутриклеточных возбудителей (микоплазмы, хламидии, кампилобактеры, легионеллы). Макролиды относятся к числу наименее токсичных антибиотиков.

Макролиды обладают тропностью к тканям дыхательных путей, где их концентрация превышает сывороточную. Хорошо проникают в ткани и клетки макрофагального ряда. Макрофаги, нейтрофилы «проводят» антибиотик в очаг воспаления, где создается бактерицидная концентрация препаратов.

Таблица 11.  
Классификация макролидов

14-членные	15-членные (азалиды)	16-членные
<b>Природные</b>		
Эритромицин		Спирамицин
Оксандомицин		Джозамицин
		Мидекамицин
<b>Полусинтетические</b>		
Кларитромицин	Азитромицин	Мидекамицина ацетат
Рокситромицин		
Дицитромицин		
Флуритромицин		

### Механизм действия

Антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Как правило, макролиды оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны действовать бактерицидно на  $\beta$ -гемолитические стрептококки группы А, пневмококк, возбудителей коклюша и дифтерии. Макролиды проявляют «постантибиотический» эффект (антибиотик исчезает из крови и сохраняется в тканях) в отношении грамположительных кокков. Кроме антибактериального действия макролиды обладают иммуномодулирующей и умеренной противовоспалительной активностью.

### Спектр активности

Макролиды активны в отношении грамположительных кокков, таких как *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* (кроме MRSA). В последние годы отмечено нарастание резистентности, но при этом 16-членные макролиды в некоторых случаях могут сохранять активность в отношении пневмококков и пиогенных стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным препаратам.

Макролиды действуют на возбудителей коклюша и дифтерии, моракселлы, легионеллы, кампилобактеры, листерии, спирохеты, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, микоплазмы (исключая *B. fragilis*).

Азитромицин превосходит другие макролиды по активности в отношении *H. influenzae*, а кларитромицин — против *H. pylori* и атипичных микобактерий (*M. avium* и др.). Действие кларитромицина на *H. influenzae* и ряд других возбудителей усиливает его активный метаболит — 14-гидроксикларитромицин. Спирамицин, азитромицин и рокситромицин активны в отношении некоторых простейших (*Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium spp.*).

Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и *Acinetobacter spp.* обладают природной устойчивостью ко всем макролидам.

В таблице 12 представлены основные характеристики препаратов из группы макролидов.

**Препараты группы макролидов. Основные характеристики и особенности применения**

Препарат	Особенности лекарственного средства
Эритромицин (меромицин, эритран, эритролет)	Пища значительно уменьшает биодоступность при приеме внутрь. Частое развитие нарушений регуляции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
Олеандомицин	Клинически значимое взаимодействие с другими лекарственными средствами (теофиллин, карбамазепин, терфенадин, цизаприд, дизопирамид, циклоспорин и др.). Можно использовать при беременности и кормлении грудью
Кларитромицин (клабакс, фромилид, клацид)	<i>Отличия от эритромицина:</i> - более высокая активность в отношении <i>H.pylori</i> , атипичных микобактерий, золотистого стафилококка, энтерококков и клостридий; - лучшая биодоступность при приеме внутрь; - более высокие концентрации в тканях; - наличие активного метаболита; - при почечной недостаточности возможно увеличение T <sub>s</sub> ; - не применяется у детей до 6 мес, при беременности и кормлении грудью
Рокситромицин (роксид, реинцин, рулид, роксид)	<i>Отличия от эритромицина:</i> - более высокая биодоступность; - более высокие концентрации в крови и тканях; - пища не влияет на всасывание; - при тяжелой почечной недостаточности возможно увеличение T <sub>s</sub> ; - лучше переносится; - менее вероятны лекарственные взаимодействия; - не применяется при беременности и кормлении грудью
Азитромицин (азивок, зитромакс, сумамед, зомакс)	<i>Отличия от эритромицина:</i> - более активен в отношении <i>H.influenzae</i> ; - действует на некоторые энтеробактерии (энтерококки, <i>E.coli</i> , шигеллы и сальмонеллы); - биодоступность меньше зависит от приема пищи, но желательно принимать натощак; - самые высокие среди макролидов концентрации в тканях, но низкие в крови; - лучше переносится; - принимается 1 раз в сутки; - возможны короткие курсы (3-5 дней).
Спирамицин (ровамицин)	<i>Отличия от эритромицина:</i> - активен в отношении некоторых стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам, высоко активен в отношении бактероидов и энтеробактерий, менее активен в отношении <i>H.influenzae</i> ; - пища не влияет на биодоступность; - создает более высокие концентрации в тканях; - лучше переносится; - не установлены клинически значимые лекарственные взаимодействия; - детям назначается только внутрь; - не применяется при кормлении грудью

Джозамицин (вильпрафен)	<i>Отличия от эритромицина:</i> - активен в отношении некоторых эритромицино-резистентных штаммов стрептококков и стафилококков; - пища не влияет на биодоступность; - лучше переносится; - менее вероятны лекарственные взаимодействия; - не применяется при кормлении грудью
Мидекамицин (макропен)	<i>Отличия от эритромицина:</i> - биодоступность меньше зависит от пищи, по желательно принимать за 1 ч до еды; - более высокие концентрации в тканях, хорошо проникает в кожу и кости; - лучше переносится; - менее вероятны лекарственные взаимодействия; - не применяется при беременности и кормлении грудью
Мидекамицина ацетат	<i>Отличия от мидекамицина:</i> - более активен <i>in vitro</i> ; - лучше всасывается в ЖКТ; - создает более высокие концентрации в крови и в тканях
Диритромицин (динабак)	Спектр действия близок к таковому эритромицина. Не активен в отношении <i>H.influenzae</i> ввиду резистентности большинства штаммов.

### Группа гликопептидов

К гликопептидам относятся природные антибиотики — *ванкомицин* и *тейкопланин*, а также новый гликопептид — *оритаванцин* (табл.13). Ванкомицин применяется в клинической практике с 1958 г., тейкопланин — с середины 80-х годов. В последнее время интерес к гликопептидам возрос в связи с увеличением частоты нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами. В настоящее время гликопептиды являются препаратами выбора при инфекциях, вызванных MRSA, MRSE, а также энтерококками, резистентными к ампициллину и аминогликозидам.

#### Механизм действия

Гликопептиды нарушают синтез клеточной стенки бактерий. Оказывают бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и коагулазонегативных стафилококков действуют бактериостатически.

#### Спектр активности

Гликопептиды активны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных микроорганизмов: стафилококков (включая MRSA, MRSE), стрептококков, пневмококков (включая ампициллинрезистентных пневмококков), энтерококков, пептострептококков, листерий, коринебактерий, клостридий (включая *C.difficile*). Грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к гликопептидам.

По спектру антимикробной активности ванкомицин и тейкопланин сходны, однако имеются некоторые различия в уровне природной активности и приобретенной резистентности. Тейкопланин *in vitro* более активен в отношении *S.aureus* (в том числе MRSA), стрептококков (включая *S.pneumoniae*) и энтерококков. Ванкомицин *in vitro*

более активен в отношении коагулазонегативных стафилококков.

В последние годы в нескольких странах выделены *S.aureus* с пониженной чувствительностью к ванкомицину или к ванкомицину и тейкопланину.

Для энтерококков характерно более быстрое развитие резистентности к ванкомицину: в настоящее время в ОРИТ в США уровень резистентности *E.faecium* к ванкомицину составляет около 10% и более. При этом клинически важно, что некоторые ванкомицинрезистентные энтерококки (VRE) сохраняют чувствительность к тейкопланину.

Таблица 13.

**Препараты группы гликопептидов. Основные характеристики и особенности применения**

Препарат	Особенности лекарственного средства
Ванкомицин (ванкоцин, ванмиксан, эдицин)	Препарат выбора при инфекциях, вызванных MRSA, MRSE, пенициллино- и аминогликозидорезистентными энтерококками, ампициллинрезистентными пневмококками. Вводится только путем медленной внутривенной инфузии.
Тейкопланин	<i>Отличия от ванкомицина:</i> - более активен в отношении MRSA и энтерококков; - действует на некоторые VRE; - менее активен в отношении коагулазонегативных стафилококков; - более длительный TS; - реже вызывает нарушения регуляции; - может вводиться путем медленной внутривенной инфузии или струйно.

### Группа тетрациклинов

Тетрациклины являются одним из ранних классов антибиотиков, первые тетрациклины были получены в конце 1940-х годов. В настоящее время в связи с появлением большого количества резистентных к тетрациклинам микроорганизмов и многочисленными нарушениями регуляции, которые свойственны этим препаратам, их применение ограничено. Наибольшее клиническое значение тетрациклины (природный тетрациклин и полусинтетические доксициклин, метациклин и окситетрациклин) (табл. 14) сохраняют при хламидийных инфекциях, риккетсиозах, некоторых зоонозах, тяжелой угревой сыщи.

#### Механизм действия

Тетрациклины обладают бактериостатическим эффектом, который связан с нарушением синтеза белка в микробной клетке.

#### Спектр активности

Тетрациклины считаются антибиотиками с широким спектром антимикробной активности, однако в процессе их многолетнего использования многие бактерии приобрели к ним резистентность.

Среди грамположительных кокков наиболее чувствителен пневмококк (за исключением ампициллинрезистентных (АРП)). В то же время устойчивы более 50% штаммов *S.pyogenes*, более 70% нозокомиальных штаммов стафилококков и подавляющее большинство энтерококков. Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки и *M.catarrhalis*, а многие гонококки резистентны.

Тетрациклины действуют на некоторые грамположительные и грамотрицательные палочки — листерии, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, иерсинии, кампилобактеры (включая *H. pylori*), бруцеллы, бартонеллы, вибрионы (включая холерный), возбудителей паховой гранулемы, сибирской язвы, чумы, туляремии. Большинство штаммов кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, клебсиелл, энтеробактера устойчивы.

Тетрациклины активны в отношении спирохет, лентоспир, боррелий, риккетсий, хламидий, микоплазм, актиномицетов, некоторых простейших.

Среди анаэробной флоры к тетрациклинам чувствительны клостридии (кроме *C. difficile*), фузобактерии, *P. acnes*. Большинство штаммов бактероидов устойчивы.

Таблица 14.

**Препараты группы тетрациклинов. Основные характеристики и особенности применения**

Препарат	Особенности лекарственного средства
Тетрациклин	Пища в 2 раза снижает биодоступность. Часто отмечаются нарушения регуляции. Местно применяется при угревой сыпи, розовых угрях и бактериальных инфекциях глаз.
Доксициклин (сифрамицин, тетрадокс, юнидокс сунотаб)	Более активен в отношении пневмококков. Лучше переносится. Меньше взаимодействует с пищей, антацидами и препаратами железа. Не применяется для эрадикации <i>H. pylori</i> . Для профилактики легочной формы сибирской язвы после контакта со спорами может назначаться детям до 8 лет.

**Группа аминогликозидов**

Аминогликозиды являются одним из ранних классов антибиотиков. Первый аминогликозид — стрептомицин был получен в 1944 г. В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов (табл.15).

Таблица 15.

**Классификация аминогликозидов**

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	Сизомицин
Канамицин	Нетилмицин	

Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, а также инфекционного эндокардита. Стрептомицин и канамицин используют при лечении туберкулеза. Неомицин как наиболее токсичный среди аминогликозидов применяется только внутрь и местно. Аминогликозиды обладают потенциальной нефротоксичностью, ототоксичностью и могут вызывать нервно-мышечную блокаду.

Аминогликозиды являются дозо-зависимыми антимикробными препаратами и должны назначаться однократно всей суточной дозы. На сегодняшний день доказательств сопоставимой эффективности либо, скорее, превосходства однократного режима

введения аминогликозидов получены в различных областях клинической медицины. Однако в отдельных случаях предпочтение следует отдавать многократному их введению. К ним относятся: инфекционный (прежде всего энтерококковый) эндокардит, нейтропения, ситуации, при которых изменяется фармакокинетика аминогликозидов, например, ожоги (Maglio D. et al., 2002).

### Механизм действия

Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами.

### Спектр активности

Для аминогликозидов II и III поколения характерна дозозависимая бактерицидная активность в отношении 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 в отношении стафилококков, кроме MRSA. Стрептомицин и канамицин действуют на *M.tuberculosis*, в то время как амикацин более активен в отношении *M.avium* и других атипичных микобактерий. Стрептомицин и гентамицин действуют на энтерококки. Стрептомицин активен против возбудителей чумы, туляремии, бруцеллеза.

Аминогликозиды неактивны в отношении *S.pneumoniae*, *S.maltophilia*, *B.ceracia*, анаэробов (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.* и др.). Более того, резистентность *S.pneumoniae*, *S.maltophilia* и *B.ceracia* к аминогликозидам может быть использована при идентификации этих микроорганизмов.

Степень антимикробной активности аминогликозидов в порядке убывания: амикацин > нетилмицин > сизомицин > гентамицин > тобрамицин > мономицин.

Резистентность микроорганизмов к амикацину — наименьшая среди аминогликозидов, устойчивость к ним нарастает в следующем порядке: амикацин < нетилмицин < гентамицин = тобрамицин.

В таблице 16 представлены основные характеристики препаратов группы аминогликозидов.

Таблица 16.

### Препараты группы аминогликозидов. Основные характеристики и особенности применения

Препарат	Особенности лекарственного средства
Стрептомицин	Более выражена ото- и вестибулотоксичность. Показания: туберкулез (препарат I ряда), инфекционный эндокардит, бруцеллез, туляремия, чума, раневая инфекция после укуса крысы
Неомицин	Самый токсичный аминогликозид. Применяется для деконтаминации кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке (в сочетании с эритромицином)
Канамицин	Устаревший аминогликозид. Высокая ото- и нефротоксичность. Сохраняет свое значение как противотуберкулезный препарат II ряда. Применяется для деконтаминации кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке (в сочетании с эритромицином)

- существенно меньшая активность в отношении стрептококков, прежде всего *Streptococcaceae*;

- высокая чувствительность к гидролизу БЛРС.

Цефоперазон не активен в отношении *Acinetobacter spp.* и *Burkholderia pseudomonei* — грамотрицательных бактерий, часто являющихся возбудителями вентиляционно-ассоциированных пневмоний. Стрептококки, пневмококки, метициллиночувствительные стафилококки чувствительны к цефтазидиму и цефоперазону. Однако в отношении последних их активность ниже по сравнению с цефалоспорином III поколения.

Цефиксим и цефтибутен отличаются от цефотаксима и цефтриаксона по следующим параметрам:

- отсутствие значимой активности в отношении *Staphylococcus spp.*;
- цефтибутен малоактивен в отношении пневмококков и зеленящих стрептококков;
- оба препарата неактивны или малоактивны в отношении *Enterobacter spp.*, *C. freundii*, *Serratia spp.*, *M. morgani*, *P. stuartii*, *P. rettgeri*.

#### Цефалоспорины IV поколения

Цефепим по многим параметрам близок к цефалоспорином III поколения. Однако благодаря некоторым особенностям химической структуры обладает повышенной способностью проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и относительной устойчивостью к гидролизу хромосомными β-лактамазами класса C. Поэтому, наряду со свойствами, характерными для базовых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), цефепим проявляет следующие особенности:

высокую активность в отношении *P. aeruginosa* и пенициллинрезистентных микроорганизмов;

активность в отношении микроорганизмов — гиперпродуцентов хромосомных β-лактамаз класса C, таких как: *Enterobacter spp.*, *C. freundii*, *Serratia spp.*, *M. morgani*, *P. stuartii*, *P. rettgeri*;

более высокую устойчивость к гидролизу БЛРС (однако клиническое значение этого факта окончательно неясно).

В таблице 5 показана сравнительная активность *in vitro* цефалоспоринов I-IV поколения.

Таблица 5.  
Активность цефалоспоринов *in vitro* (Дж. Сэнфорд, 1996)

Микроорганизмы	Цефалоспорины I поколения	Цефалоспорины II поколения		Цефалоспорины III поколения		Цефалоспорины IV поколения
		Цефуросксим (Зинацеф)	Цефокситин	Цефотаксим, Цефтриаксон	Цефтазидим (Фортум)	
Стафилококки	+++	++	++	+++	++	+++
Стрептококки	+++	++	++	+++	++	+++
Энтерококки	-	-	-	+	-	+
<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus mirabilis</i>	++	+++	+++	+++	+++	+++

Гентамицин	<p>Основной аминогликозид II поколения.  <i>Отличия от аминогликозидов I поколения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- активен в отношении <i>P.aeruginosa</i> (но в настоящее время многие штаммы резистентны);</li> <li>- не действует на <i>M.tuberculosis</i>;</li> <li>- по сравнению со стрептомицином более нефротоксичен, но менее ото- и вестибулотоксичен.</li> </ul> <p>При эмпирическом лечении нозокомиальных инфекций следует учитывать региональные данные о резистентности микрофлоры</p>
Тобрамицин (бруламицин, небцин, тобрекс)	<p><i>Отличия от гентамицина:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- более активен в отношении <i>P.aeruginosa</i>;</li> <li>- не действует на энтерококки;</li> <li>- несколько менее нефротоксичен</li> </ul>
Нетилмицин (петромицин)	<p><i>Отличия от гентамицина:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- активен в отношении некоторых нозокомиальных гентамицинорезистентных штаммов грамотрицательных бактерий;</li> <li>- не действует на энтерококки;</li> <li>- обладает меньшей ото- и нефротоксичностью</li> </ul>
Амикацин (амикин, амикозит, микин)	<p>Аминогликозид III поколения, полусинтетическое производное канамицина.          Препарат устойчив к действию большинства аминогликозидомодифицирующих ферментов.          Активен в отношении многих нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий (включая <i>P.aeruginosa</i>), резистентных к гентамицину и нетилмицину, поэтому из аминогликозидов наиболее предпочтителен для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций (следует учитывать региональные данные о резистентности).          Активен в отношении <i>M.tuberculosis</i> (является противотуберкулезным препаратом II ряда) и некоторых атипичных микобактерий.          Не действует на энтерококки.          По сравнению с гентамицином менее нефротоксичен, но несколько более ототоксичен</p>

### Группа полимиксинов

Полимиксины, являясь одним из первых классов природных антимикробных препаратов, были получены в начале 1940-х годов. Характеризуются узким спектром активности и высокой токсичностью. **Полимиксин В**, предназначенный для парентерального введения, в течение многих лет рассматривался как резервный препарат, применяемый при лечении синегнойной инфекции. **Полимиксин М** использовался внутрь при кишечных инфекциях. В настоящее время применяются ограниченно, чаще в виде «местных» лекарственных форм (табл.17).

#### Механизм действия

Полимиксины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением целостности цитоплазматической мембраны микробной клетки.

#### Спектр активности

Полимиксины активны в отношении грамотрицательных бактерий, таких как *E.coli*, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактеры, синегнойная палочка. Умеренно чувствительны фузобактерии и бактероиды (кроме *B.fragilis*).

Природной устойчивостью обладают протей, серрация, грамотрицательные кокки и вся грамположительная флора.

Таблица 17.

**Препараты группы полимиксинов. Основные характеристики и особенности применения**

Препарат	Особенности лекарственного средства
Полимиксин В	Антимикробный препарат резерва при синегнойной инфекции. Обладает высокой токсичностью.
Полимиксин М	Не всасывается в ЖКТ и через кожу. Не входит в современные схемы лечения кишечных инфекций. Местно используется при инфицированных ранах и ожогах.

### Группа линкозамидов

В группу линкозамидов входят природный антимикробный препарат **линкомицин** и его полусинтетический аналог **клиндамицин** (табл.18), обладающие узким спектром антимикробной активности. Используются при инфекциях, вызванных грамположительными кокками (преимущественно в качестве препаратов второго ряда) и неспорообразующей анаэробной флорой. У микрофлоры, особенно стафилококков, довольно быстро развивается резистентность к линкозамидам, перекрестная к обоим препаратам. Возможна перекрестная резистентность с макролидами.

#### Механизм действия

Линкозамиды оказывают бактериостатическое действие, которое обусловлено ингибированием синтеза белка рибосомами. В высоких концентрациях в отношении высокочувствительных микроорганизмов могут проявлять бактерицидный эффект.

#### Спектр активности

К линкозамидам наиболее чувствительны стафилококки (кроме MRSA), стрептококки, пневмококки и неспорообразующие анаэробы — пептострептококки, фузобактерии, бактероиды (включая большинство штаммов *B.fragilis*). Клиндамицин умеренно активен в отношении некоторых простейших — токсоплазм, пневмоцист, *Plasmodium falciparum*.

Таблица 18.

**Препараты группы линкозамидов. Основные характеристики и особенности применения**

Препарат	Особенности лекарственного средства
Линкомицин (линкоцил, линкоцин)	Пища значительно уменьшает биодоступность при приеме внутрь. Применяется при тяжелых инфекциях, резистентных к другим антимикробным препаратам, особенно при пневмонии, сепсисе.
Клиндамицин (клиндамицин Ц, климицин, клиноксин)	<b>Отличия от линкомицина:</b> - более активен in vitro; - лучше всасывается в ЖКТ; - биодоступность при приеме внутрь не зависит от приема пищи; - описаны случаи более частого развития псевдомембранозного колита. По спектру действия близок к эритромицину и пенициллину, но дополнительно воздействует на <i>B.fragilis</i> (вызывающего сепсис при заболеваниях кишечника).

По спектру действия близок к эритромицину и пенициллину, но дополнительно воздействует на *B. fragilis* (вызывающего сепсис при заболеваниях кишечника).  
 Показан при анаэробных пенициллиноустойчивых инфекциях (одонтогенный сепсис, аспирационная пневмония, абсцесс легких).  
 Полезен при эрадикации носительства стрептококка группы А.  
 Можно назначать при токсипродуцирующих грамположительных инфекциях, например, при токсичном шоке, вызванном *S. aureus*.  
 Рекомендован для ступенчатой терапии.

### Группа нитроимидазолов

Нитроимидазолы — синтетические антимикробные препараты с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий и возбудителей протозойных инфекций. Первый препарат группы — **метронидазол** — был разрешен для медицинского применения в 1960 г. В последующем были созданы **тинидазол**, **орнидазол**, **секнидазол** и др., в том числе препарат для местного применения **тернидазол** (табл. 19).

#### Механизм действия

Нитроимидазолы оказывают избирательный бактерицидный эффект в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Нитроимидазолы легко диффундируют сквозь клеточные мембраны аэробных и анаэробных организмов. У облигатных анаэробов под действием нитроредуктазы они восстанавливаются в положение 5-нитро. Восстановленные нитроимидазолы вызывают утрату спиральной структуры ДНК. Кроме того, происходит разрыв цепи и нарушается функционирование ДНК.

#### Спектр активности

Нитроимидазолы активны в отношении большинства анаэробов — как грамотрицательных, так и грамположительных: бактероидов (включая *B. fragilis*), клостридий (включая *C. difficile*), *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus niger*, *Gardnerella vaginalis*. Устойчивым является *Propionibacterium acnes*.

К нитроимидазолам чувствительны простейшие (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Lamblia intestinalis*, *Entamoeba coli*, *Leishmania spp.*), а также *H. pylori*.

Таблица 19.

**Препараты группы нитроимидазолов. Основные характеристики и особенности применения**

Препарат	Особенности лекарственного средства
Метронидазол (метрогил, метроджил)	Один из основных антимикробных препаратов для лечения анаэробных и протозойных инфекций. Применяется для эрадикации <i>H. pylori</i> . Вызывает темное окрашивание мочи. Местно используется при розовых угрях, себорейной экземе, периоральном дерматите (при тяжелых поражениях необходимо сочетать местное и системное лечение). Интравагинально - при бактериальном вагинозе.
Тинидазол	Применяется для эрадикации <i>H. pylori</i> . Высоко активен в отношении облигатных анаэробных бактерий и микроаэрофильных простейших паразитов. Хорошая активность против обычных простейших, таких как <i>E. histolytica</i> и <i>Giardia</i> .

	Действие в 3 раза более сильное, чем у метронидазола. Отличается длительным периодом полураспада, который значительно продолжительнее, чем у метронидазола. Вызывает темное окрашивание мочи.
Орнидазол (тиберал)	Не применяется для эрадикации <i>H.pylori</i> . Не вызывает дисульфирамоподобную реакцию; менее токсичен, чем другие представители группы.
Секнидазол	Активен в отношении анаэробов так же, как и другие нитроимидазолы

### Группа нитрофуранов

Нитрофураны являются вторым после сульфаниламидов классом синтетических антибактериальных препаратов, предложенным для широкого медицинского применения. Они уступают по клинической эффективности большинству антибиотиков и имеют значение, главным образом, при лечении острых неосложненных форм инфекций мочевыводящих путей (**нитрофурантоин, фуразидин**), кишечных инфекций (**нифуроксазид**) и некоторых протозойных инфекций — трихомоноза и лямблиоза (**фуразолидон, нифурател**) (табл.20).

#### Механизм действия

Являясь акцепторами кислорода, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект. К нитрофуранам редко развивается лекарственная резистентность микроорганизмов.

#### Спектр активности

Нитрофураны характеризуются достаточно широким спектром действия и в высоких концентрациях *in vitro* активны в отношении многих грамотрицательных (*E.coli*, *K.pneumoniae* и др.) и грамположительных бактерий, некоторых анаэробов, грибов рода *Candida*. Малочувствительны энтерококки. Устойчивы *P.aeruginosa*, большинство штаммов протей, серрации, провиденции, ацинетобактера. Кроме того, фуразолидон и нифурател активны в отношении некоторых простейших (лямблии, трихомонады).

Таблица 20.

#### Препараты группы нитрофуранов. Основные характеристики и особенности применения

Препарат	Особенности лекарственного средства
Нитрофурантоин	Низкие концентрации в крови и тканях. Высокие концентрации в моче. Препарат второго ряда для лечения острого цистита
Фуразолидон	Более активен в отношении энтеробактерий и некоторых простейших. Низкие концентрации в моче. Вызывает дисульфирамоподобную реакцию
Фуразидин	Фармакокинетика малоизученна. Препарат второго ряда для лечения острого цистита. Местно — для промывания ран и полостей

### Группа оксазолидинонов

Из оксазолидинонов, являющихся одной из новых групп синтетических антимик-

робных препаратов, в клинической практике применяется антибиотик **линезолид** (табл.21). Основное значение он имеет как препарат для терапии инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными кокками.

### Механизм действия

Линезолид оказывает преимущественно бактериостатическое действие за счет нарушения синтеза белка. В отношении пневмококка, *B. fragilis* и *C. perfringens* действует бактерицидно. Перекрестной резистентности с другими классами антимикробных препаратов не отмечено.

### Спектр активности

Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus spp.* (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus spp.* (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), *S. pneumoniae* (в том числе ампициллинрезистентных пневмококков), *Streptococcus spp.*, *Nocardia spp.*, *Corynebacterium spp.*, *L. monocytogenes*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

Линезолид не действует на большинство грамотрицательных микроорганизмов, однако проявляет умеренную *in vitro* активность в отношении *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *Legionella spp.*, *N. gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Flavobacterium meningosepticum*, *P. multocida*, а также некоторых грамотрицательных анаэробов (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *F. nucleatum*).

Таблица 21.

### Препараты группы оксазолидинонов. Основные характеристики и особенности применения

Препарат	Особенности лекарственного средства
Линезолид (зивокс)	Препарат для лечения инфекций, вызванных грамположительными кокками, устойчивыми к другим антимикробным препаратам: MRSA, MRSE, APII, VRE. Внутривенное введение используется при тяжелом течении инфекций. Возможен последующий переход на прием внутрь (ступенчатая терапия). Внутрь применяется при инфекциях легкого или среднетяжелого течения

### Группа хинолонов/фторхинолонов

Первые хинолоновые препараты – налидиксовая и пиромидиевая кислоты – были синтезированы в период 1962-1969 годов и совпали по времени с созданием ампициллина и гентамицина (табл.22). Анализируя историю открытия антибактериальных препаратов, видны нежизнеспособность, невостребованность одних лекарств и актуальность других, которые на сегодня являются одними из самых назначаемых препаратов.

Если ампициллин и гентамицин по праву можно назвать «народными антибиотиками», то о первых хинолонах можно упоминать разве что в чисто историческом аспекте. Такая же участь постигла и хинолоновые препараты, которые были созданы в 1970-е годы.

В дальнейшем ситуация изменилась коренным образом. Фторхинолоновые препараты, созданные в конце семидесятых – середине восьмидесятых годов – норфлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин - заняли достойное место среди антибактериальных средств, как и синтезированные в это время цефотаксим, имипенем и азтреонам.

Таблица 22.

*История открытия хинолонов*

Период получения	Годы внедрения	
	Хинолоны	Другие антибиотики
I (1962-1969)	Налидиксовая кислота (1962) Пиромидиевая кислота (1967)	Ампициллин (1962) Гентамицин (1963) Цефалотин (1965)
II (1970-1977)	Циноксалин (1970) Пипемидиевая кислота (1973)	Цефазолин (1970) Пиперациллин (1976) Джозамицин (1970)
III (1978-1985)	Норфлоксацин (1978) Эноксацин (1979) Офлоксацин (1982) Ципрофлоксацин (1982) Ломефлоксацин (1985)	Цефотаксим (1978) Имипенем (1982) Азтреонам (1982) Азалиды (1984)
IV (1986-1990)	Флероксацин (1986) Левифлоксацин (1987) Спарфлоксацин (1988) Тровафлоксацин (1989) Гретафлоксацин (1990) Моксифлоксацин (1990)	Рокситромицин (1987) Кларитромицин (1991)

Таким образом, класс хинолоновых препаратов включает две основные группы препаратов, принципиально различающихся по структуре, активности, фармакокинетике и широте показаний к применению: нефторированные хинолоны и фторхинолоны. Хинолоны классифицируют по времени введения в практику новых препаратов с улучшенными антимикробными свойствами. Согласно рабочей классификации, предложенной В. Сидниани (1999), хинолоны разделяют на четыре поколения:

**I поколение:**

- Налидиксовая кислота
- Оксалиновая кислота
- Пипемидовая (пипемидиевая) кислота

**II поколение:**

- Ломефлоксацин
- Норфлоксацин
- Офлоксацин
- Нифлоксацин
- Ципрофлоксацин

### **III поколение:**

- Левофлоксацин
- Спарфлоксацин

### **IV поколение:**

- Моксифлоксацин
- Гатифлоксацин

По направленности антимикробного спектра выделяют следующие группы фторхинолонов (Cierman Paul Ehlich Society, 1998):

**I** — фторхинолоны с ограниченными показаниями клинического применения (норфлоксацин);

**II** — «классические» фторхинолоны, препараты с широкими показаниями клинического применения, но низкой антипневмококковой активностью (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, эноксацин, флероксацин);

**III** — фторхинолоны с повышенной активностью против грамположительных и атипичных возбудителей (левофлоксацин, спарфлоксацин);

**IV** — фторхинолоны с повышенной активностью против грамположительных, атипичных и анаэробных возбудителей (моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин).

Хинолоны I поколения преимущественно активны в отношении грамотрицательной флоры и не создают высоких концентраций в крови и тканях.

Фторхинолоны, разрешенные для клинического применения с начала 1980-х годов (II поколение), отличаются широким спектром антимикробного действия, включая стафилококки, высокой бактерицидной активностью и хорошей фармакокинетикой, что позволяет применять их для лечения инфекций различной локализации. Фторхинолоны, введенные в практику с середины 1990-х годов (III - IV поколение), характеризуются более высокой активностью в отношении грамположительных бактерий (прежде всего пневмококков), внутриклеточных патогенов, анаэробов (IV поколение), а также еще более оптимизированной фармакокинетикой. Наличие у ряда препаратов лекарственных форм для внутривенного введения и приема внутрь в сочетании с высокой биодоступностью позволяет проводить ступенчатую терапию, которая при сопоставимой клинической эффективности существенно экономичнее парентеральной.

### **Механизм действия**

Хинолоны и фторхинолоны оказывают бактерицидный эффект. Они ингибируют два жизненно важных фермента микробной клетки — ДНК-гиразу, участвующую в процессе сверхспирализации ДНК, и топоизомеразу IV, которая обеспечивает разъединение цепей ДНК. Ингибирование этих ферментов приводит к необратимому нарушению синтеза ДНК, а, следовательно, и к нарушению деления бактериальной клетки. «Классические» фторхинолоны действуют только на один фермент, в то время как второй не ингибируется. Установлено, что главной мишенью у грамположительных микроорганизмов является топоизомераза IV, а у грамотрицательных — ДНК-гираза. «Новые» фторхинолоны пагубно влияют на оба фермента, вследствие чего значительно расширяется спектр их действия.

### Спектр активности

Нефторированные хинолоны действуют преимущественно на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*), а также *Haemophilus spp.* и *Neisseria spp.* Оксолиновая и пипемидовая кислоты, кроме того, активны в отношении *S.aureus* и некоторых штаммов *P.aeruginosa*, но это не имеет клинического значения.

Фторхинолоны имеют значительно более широкий спектр. Они активны в отношении ряда грамположительных аэробных бактерий (*Staphylococcus spp.*), большинства штаммов грамотрицательных, в том числе *E.coli* (включая энтеротоксигенные штаммы), *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Citrobacter spp.*, *M.morganii*, *Vibrio spp.*, *Haemophilus spp.*, *Neisseria spp.*, *Yersinia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Legionella spp.*, *Brucella spp.*, *Listeria spp.*

Кроме того, фторхинолоны, как правило, активны в отношении бактерий, устойчивых к хинолонам I поколения. Фторхинолоны III и, особенно, IV поколения высокоактивны в отношении пневмококков, более активны, чем препараты II поколения, в отношении интраклеточных возбудителей (*Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*), *M.tuberculosis*, быстрорастущих атипичных микобактерий (*M.avium* и др.), анаэробных бактерий (моксифлоксацин). При этом не уменьшается активность в отношении грамотрицательных бактерий. Важным свойством этих препаратов является активность в отношении ряда бактерий, устойчивых к фторхинолонам II поколения. В связи с высокой активностью в отношении возбудителей бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей их иногда называют «респираторными» фторхинолонами. Спектр активности фторхинолонов представлен в таблице 23.

В таблице 24 представлены основные характеристики хинолоновых и фторхинолоновых препаратов.

Таблица 23.

Спектр активности фторхинолонов  
(по Behta M., Khan K.M., Hartman V.J., 2001; Доценко Н.Я. и соавт., 2003)

Препарат	Возбудитель				
	Грамположительные	Грамотрицательные	Анаэробы	Штаммы <i>Pseudomonas</i>	Атипичные
Офлоксацин	++	+++	0	++	+++
Ципрофлоксацин	+	++++	0	++++	++*
Левофлоксацин	+++	+++	+	+++	+++
Спарфлоксацин	++	+++	+	0	+++
Гатифлоксацин	++	+++	+	++	+++
Моксифлоксацин	+++	++	++	++	+++
Тровафлоксацин	++	+++	+++	++	+++

Примечание:

\* Недостоверная активность против *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*.

**Препараты группы хинолонов/фторхинолонов.  
Основные характеристики и особенности применения**

Препарат	Особенности лекарственного средства
<i>Хинолоны I поколения (нефторированные)</i>	
Налидиксовая кислота (неграм, нсвигармон)	Активна только в отношении грамотрицательных бактерий. Не применяется при остром пиелонефрите из-за низких концентраций в ткани почек. При назначении более 2 нед дозу следует уменьшить в 2 раза, контролировать функцию почек, печени и картину крови
Оксолиновая (оксолиниевая) кислота (грамурин, диоксацин)	<i>Отличия от налидиксовой кислоты:</i> - переменное всасывание в желудочно-кишечном тракте; - более длительный T <sub>s</sub> ; - хуже переносится
Пипемидовая (пипемидиевая) кислота (палин, пипемидин)	<i>Отличия от налидиксовой кислоты:</i> - более широкий спектр; - более длительный T <sub>s</sub>
<i>Хинолоны II - IV поколений (фторхинолоны)</i>	
Ципрофлоксацин (цифран, ципринол, ципробай)	Наиболее активный фторхинолон в отношении большинства грамотрицательных бактерий. Превосходит другие фторхинолоны по активности в отношении <i>P.aeruginosa</i> , а также гентамицин, антипсевдомонадные пенициллины и цефалоспорины. Не имеет перекрестной устойчивости с антибиотиками и другими химиопрепаратами. Хорошо проникает в клетки, макрофаги и гранулоциты путем пассивной диффузии, при этом концентрация препарата в них втрое превышает таковую в сыворотке, что особенно важно при лечении абдоминальных инфекций. Хорошо проникает в полость абсцесса, ткань поджелудочной железы (Beger H.G., 1993). Не нарушает состав кишечной микрофлоры даже при длительном применении, что позволяет применять препарат при селективной деконтаминации кишечника во время выполнения хирургических вмешательств на нем (Edlund C., 1988). Используется для профилактики и лечения хирургической абдоминальной инфекции (в сочетании с метрופидазолом), инфекций желчного пузыря и желчевыводящих путей (Горшеникова Э.В., 2001).
Офлоксацин (заноцин, таривид)	Наиболее активный фторхинолон II поколения в отношении хламидий и пневмококков. Характеризуется 100% биодоступностью, минимальным взаимодействием с другими группами лекарственных препаратов при совместном применении, в том числе с ксантинами, H <sub>2</sub> -блокаторами. Хорошо переносится больными даже при длительном применении, желудочно-кишечные расстройства развиваются редко. Менее активен при действии на <i>P.aeruginosa</i> , чем ципрофлоксацин. По количеству чувствительных штаммов превосходит большинство антимикробных препаратов широкого спектра действия, включая цефалоспорины II-III поколений и аминогликозиды. При лечении офлоксацином увеличивается выработка интерферона,

	усиливается фагоцитоз полиморфноядерными лейкоцитами человека (Руденко А.А., 1996)
Цифлоксацин (цибакт, цедокс)	Несколько уступает по активности <i>in vitro</i> ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину. Активен в отношении большинства грамотрицательных аэробных микроорганизмов, включая энтеробактерии и псевдомонады. Малочувствительны <i>S.pneumoniae</i> , <i>S.pyogenes</i> , <i>S.viridans</i> и стрептококки групп В, С, D и G. Лучше других фторхинолонов проникает через гематоэнцефалический барьер. Концентрации препарата в простате и тканях почки в 10 и более раз превышают концентрации в крови. Образует активный метаболит — норфлоксацин.
Норфлоксацин (норбактин, полицин, норичет)	Обладает высокой активностью против 87-97% штаммов уропатогенов (Sakata Y.et al., 1995). Концентрации в почках, предстательной железе и моче в несколько раз выше, чем МПК для уропатогенов (Schacht, 1989) Активен относительно большинства энтеропатогенов, создает высокие концентрации в полости желудочно-кишечного тракта, практически не влияет на нормальную микрофлору кишечника. Применяется только внутрь.
Феморфлоксацин (фомидей)	Малоактивен в отношении пневмококка, хламидий, микоплазм. Чаще, чем другие фторхинолоны, вызывает фотодерматиты. Не взаимодействует с метилксантинами и непрямыми антикоагулянтами. Применяется только внутрь.
Спарфлоксацин	По спектру активности близок к левофлоксацину. Высокоактивен в отношении микобактерий. Превосходит другие фторхинолоны по длительности действия. Чаще, чем другие фторхинолоны, вызывает фотодерматиты. Не взаимодействует с метилксантинами.
Леворфлоксацин (таваник, локсоф)	Левовращающий изомер офлоксацина. В два раза более активен <i>in vitro</i> , чем офлоксацин, в том числе в отношении грамположительных бактерий, хламидий, микоплазм и микобактерий. Хорошо проникает в мокроту, слизистую оболочку бронхов, легочную ткань, альвеолярные макрофаги. Активен <i>in vitro</i> в отношении всех потенциальных возбудителей внебольничной пневмонии (Davis R., Bryson H.M., 1998). Высоко эффективен при лечении инфекционных болезней кожи и мягких тканей, в том числе у лиц, страдающих сахарным диабетом. Обладает незначительным фотосенсибилизирующим эффектом (менее 0,1%). Не взаимодействует с метилксантинами, отсутствует клинически значимая гепатотоксичность (Simpson I., O'Hare M., 1999; Owens R., Ambrose P., 2000).
Мивоксифлоксацин (мивокс)	Превосходит другие фторхинолоны по активности против пневмококков, включая полирезистентные; хламидий, микоплазм, анаэробов. Не взаимодействует с метилксантинами.

<i>Комбинированные препараты (фторхинолон + нитроимидазол)</i>	
Норфлоксацин/ тинидазол (Нфлокс-Т)	Комбинация бактерицидного фторхинолона с широким спектром действия и сильнодействующего противоанаэробного нитроимидазола, которая предусматривает: 1) потенцирование активности по сравнению с действием одного препарата в монотерапии; 2) расширение спектра действия; 3) возможность снижения частоты развития лекарственной устойчивости к определенной группе антимикробных препаратов; 4) улучшение переносимости лекарств, снижение частоты и тяжести побочных реакций, в первую очередь за счет уменьшения лечебных доз препаратов.
Ципрофлоксацин/ тинидазол (Зоксан-ТЗ, цифран-СТ)	Превосходит норфлоксацин/тинидазол по активности против <i>E.coli</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>P.aeruginosa</i> . Показания к применению: внутрибрюшные инфекции, аппендицит, перитонит, раневые инфекции, инфицирование ступней у больных с сахарным диабетом, периоперационная профилактика.

## Группа сульфаниламидов и ко-тримоксазол

### Сульфаниламиды

Сульфаниламиды являются первым классом антимикробных препаратов для широкого применения. За последние годы использование сульфаниламидов в клинической практике значительно снизилось, поскольку по активности они значительно уступают современным антибиотикам и обладают высокой токсичностью. Существенным является и то, что в связи с многолетним использованием сульфаниламидов большинство микроорганизмов выработало к ним резистентность. В таблице 25 представлена классификация сульфаниламидов.

### Механизм действия

Сульфаниламиды обладают бактериостатическим эффектом. Являясь по химической структуре аналогами парааминобензойной кислоты (ПАБК), они конкурентно ингибируют бактериальный фермент, ответственный за синтез дигидрофолиевой кислоты — предшественника фолиевой кислоты, которая является важнейшим фактором жизнедеятельности микроорганизмов. В средах, содержащих большое количество ПАБК, таких как гной или продукты распада тканей, антимикробное действие сульфаниламидов значительно ослабляется.

Некоторые препараты сульфаниламидов для местного применения содержат серебро (сульфадиазин серебра, сульфатиазол серебра). В результате диссоциации ионы серебра медленно высвобождаются, оказывая бактерицидное действие (за счет связывания с ДНК), которое не зависит от концентрации ПАБК в месте применения. Поэтому эффект данных препаратов сохраняется в присутствии гноя и некротизированной ткани.

### Спектр активности

Изначально сульфаниламиды были активны в отношении широкого спектра грамположительных (*S.aureus*, *S.pneumoniae* и др.) и грамотрицательных (гонококки, менингококки, *H.influenzae*, *E.coli*, *Proteus spp.*, сальмонеллы, шигеллы и др.) бактерий. Кроме того, они действуют на хламидии, нокардии, пневмоцисты, актиномицеты, малярийные плазмодии, токсоплазмы.

В настоящее время многие штаммы стафилококков, стрептококков, пневмококков, гонококков, менингококков, энтеробактерий характеризуются высоким уровнем при-

обретенной резистентности. Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка и большинство анаэробов.

Препараты, содержащие серебро, активны против многих возбудителей раневых инфекций — *Staphylococcus spp.*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, грибов *Candida*.

Таблица 25.  
Классификация сульфаниламидов

Многочленные			Комбинированные		Для наружного применения		
Не всасывающиеся в кишечнике			Сульфаниламиды + салициловая кислота	Сульфаниламиды + триметоприм	Сульфадиазин серебра		
Короткого действия	Длительного действия	Сверхдлительного действия					
Триметоприм	Сульфаметоксипиридазин	сульфаметоксипиридазин	Салазодин	Ко-тримоксазол	Мафенил		
Сульфатиазол	Сульфамонотоксин		Салазодиметоксин	Лидаприм	Альгимаф		
Сульфачимидин	Сульфадиметоксин		Салазосу	Сульфатон	Сульфатиазол серебра		
Сульфатиазол			сульфаниридин	Дитрим	Стрентонитол		
Сульфачимидин						Потесентил	Питацид
Сульфачимидин						Потесетта	
Не всасывающиеся в кишечнике		Для местного применения					
Фталазол		Сульфациламид					
Сульфазидин		Сульфациламид					
Фталазол							

### Ко-тримоксазол

Комбинированный антимикробный препарат, состоящий из 5 частей сульфаметоксазола (являющегося сульфаниламидом средней продолжительности действия) и 1 части триметоприма. При его создании рассчитывали на синергидное действие компонентов. Однако оказалось, что при сочетании триметоприма с сульфаметоксазолом в соотношении 1:5 синергизма удается достичь только в условиях *in vitro*, в то время как при клиническом применении он практически не проявляется. По современным представлениям, активность ко-тримоксазола определяется главным образом наличием триметоприма. Сульфаниламидный компонент имеет значение только при пневмоцистной пневмонии, токсоплазмозе и нокардиозе, а в большинстве клинических ситуаций его присутствие предопределяет риск нежелательных реакций, свойственных сульфаниламидам.

### Механизм действия

Сульфаметоксазол конкурентно замещает ПАБК и препятствует образованию ди-

гидрофолиевой кислоты. Триметоприм, в свою очередь, блокирует следующий этап метаболизма фолиевой кислоты, нарушая образование тетрагидрофолиевой кислоты. Ко-тримоксазол оказывает бактерицидное действие.

### Спектр активности

Ко-тримоксазол активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов. Чувствительны стафилококки (включая некоторые метициллинорезистентные штаммы), пневмококки, некоторые штаммы стрептококков. Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки и *M. catarrhalis*.

Ко-тримоксазол действует на целый ряд энтеробактерий, таких как *E. coli*, многие виды *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella* и др. Активен в отношении *H. influenzae* (включая некоторые ампициллиноустойчивые штаммы), *H. ducreyi*, *B. cereus*, *S. maltophilia*, нокардий и пневмоцист.

По данным исследования, проведенного в 1998-2000 гг., в России к ко-тримоксазолу резистентны более 60% штаммов *S. pneumoniae*, около 30% *E. coli* и *H. influenzae*, около 100% шигелл.

Природной устойчивостью обладают энтерококки, синегнойная палочка, многие гонококки и анаэробы.

В таблице 26 представлены основные характеристики препаратов группы сульфаниламидов и ко-тримоксазола.

Таблица 26.

### Препараты группы сульфаниламидов и ко-тримоксазол.

Препарат	Особенности лекарственного средства
Сульфадимидин (сульфадимезин)	Препарат хорошо растворим, поэтому ранее широко использовался при инфекциях МВИ.
Сульфадиазин (сульфазин)	Лучше других сульфаниламидов проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому предпочтителен при токсоплазмозе. Не рекомендуется для применения при инфекциях МВИ, так как плохо растворим
Сульфадиметоксин (мадрибон)	Высокий риск развития синдрома Стивенса-Джонсона и Лайелла
Сульметоксипиразин (сульфален, келфизин)	Высокий риск развития синдрома Стивенса-Джонсона и Лайелла. Не назначается детям
Сульфадиазин серебра (дермазин, фламмазин)	Показания: ожоги, трофические язвы, пролежни
Сульфатиазол серебра (аргосульфат)	Те же
Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол, вазоприм, бисептол, гросептол)	Бактерицидное действие. Активность связана, главным образом, с наличием триметоприма. При назначении следует учитывать региональные данные о чувствительности микроорганизмов

## АНТИБИОТИКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

В зависимости от риска развития послеоперационных инфекционных осложнений все хирургические операции делятся на 4 категории: чистые, условно-чистые, загрязненные и грязные.

**Чистыми** считаются операции, при которых не вскрывают просвет дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, отсутствуют признаки воспаления в области операции и не нарушается асептическая техника операции.

Частота нагноений при этих операциях составляет 1,5 - 5%.

**Условно чистые операции** — это операции, при которых вскрывают просвет желудочно-кишечного тракта или дыхательных путей, однако их содержимое не изливается в операционную рану.

Частота нагноений при таких операциях обычно не превышает 10%.

**Загрязненные операции** — операции, во время которых происходит истечение содержимого желудочно-кишечного тракта или дыхательной системы; операции на инфицированных желчотводящих и мочевыводящих путях, а также операции, сопряженные с рассечением тканей, имеющих признаки острого воспаления, но без наличия гноя.

При подобных вмешательствах частота нагноений составляет около 20%.

**Грязные (или первично-инфицированные) операции** производят по поводу гнойных процессов или перфорации полых органов.

Частота послеоперационных гнойных осложнений превышает 30%.

Кроме степени микробной обсемененности раны, на развитие раневой инфекции в послеоперационном периоде влияют состояние местного и общего иммунитета, характер предоперационной подготовки, техника выполнения операции, операционная травма тканей, кровопотеря, наличие инородных тел, вирулентность микрофлоры и резистентность бактерий к антимикробным препаратам (табл.27).

На современном этапе развития хирургии нагноение в группах загрязненных и грязных операциях практически неминует и задачей клинициста является сведение количества этих осложнений к минимуму.

При условно-чистых и особенно чистых операциях частота нагноений не должна превышать 1%.

Рекомендуется проведение антибиотикопрофилактики при проведении оперативных вмешательств с формированием *условночистых* (лобэктомия, пилоропластика, пластика мочеточников и др.) и *контаминированных* (острый неперфоративный негнотеренный аппендицит) ран, что приводит к снижению частоты послеоперационной инфекции с 10% до 1-2% и с 22% до 10%, соответственно. При операциях с образованием *чистых* ран (грыжесечение, спленэктомия, перевязка маточных труб и др.) антибиотикопрофилактика не показана. Исключение составляют случаи, когда развитие инфекции в послеоперационном периоде представляет серьезную опасность для пациента (например, имплантация искусственного тазобедренного сустава, аорто-коронарное шунтирование). При «грязных» ранах (перфоративный аппендицит и др.), даже если антибиотики вводились с профилактической целью до операции, в послеоперационном периоде в полном объеме проводится антибактериальная терапия.

**Факторы риска, способствующие развитию хирургической инфекции**  
(И.П.Фомина с соавт., 1998)

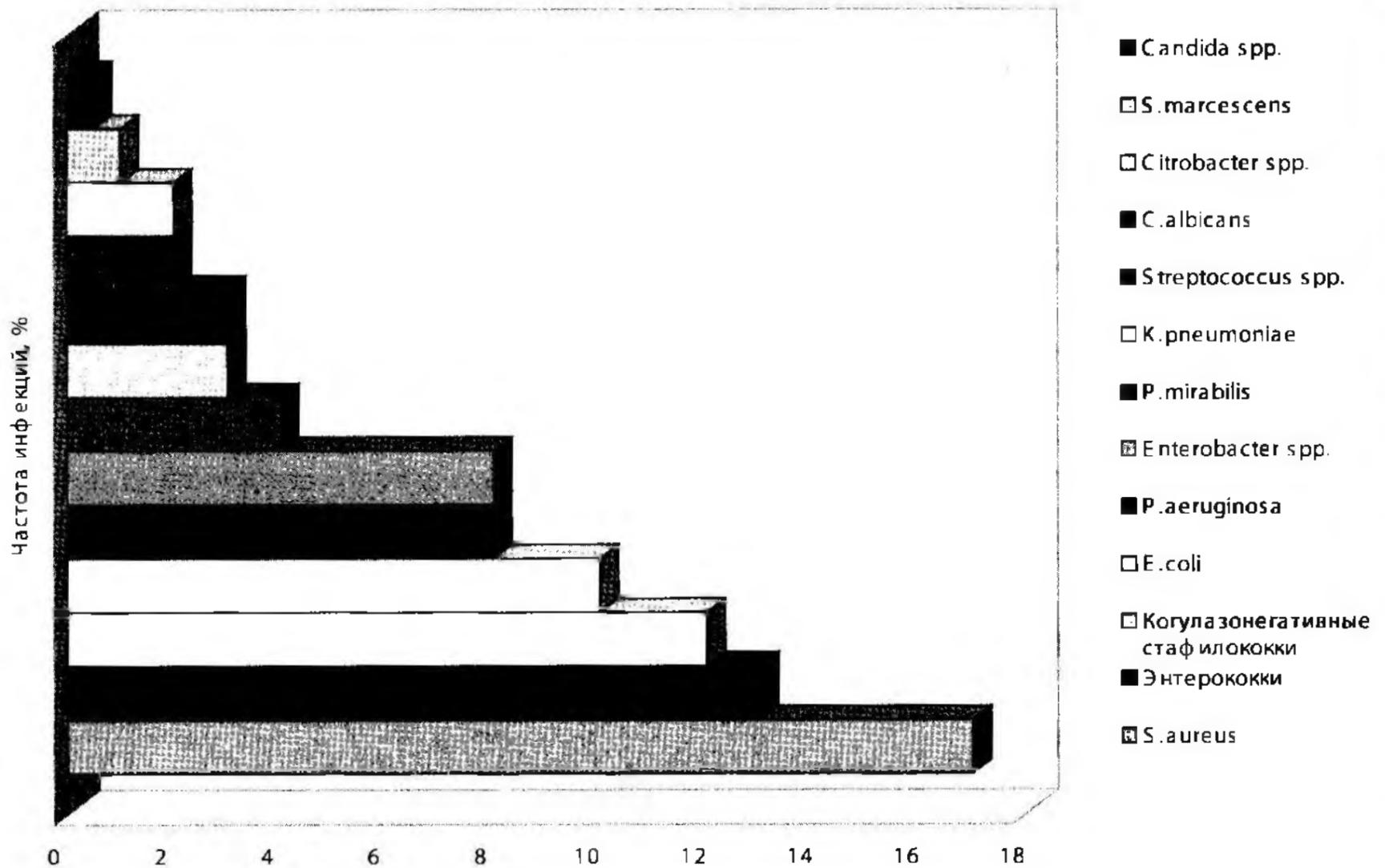
Факторы, связанные с состоянием больного, свойствами возбудителя и состоянием окружающей среды	Факторы, обусловленные особенностями оперативного вмешательства, инструментального обследования
<p>«Факторы» больного:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- возраст</li> <li>- нарушение питания</li> <li>- снижение иммунного статуса</li> <li>- курение, алкоголизм</li> <li>- сопутствующие болезни</li> </ul>	<p><i>Особенности оперативного вмешательства:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- продолжительность операции</li> <li>- тип предоперационной подготовки (использование антисептиков, виды обработки кожи и др.)</li> <li>- протяженность разреза (нарушение анатомических барьеров)</li> <li>- кровопотеря</li> <li>- использование чужеродных материалов (протезы, дренажи, шовный материал)</li> <li>- степень травматичности операции</li> <li>- переливание крови</li> <li>- тип перевязочного материала и др.</li> </ul>
<p>«Факторы» возбудителя:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- степень контаминации раны</li> <li>- вирулентность возбудителя</li> </ul>	
<p>«Факторы» окружающей среды:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- санитарно-гигиеническое состояние операционной, отделений реанимации, интенсивной терапии, палат</li> <li>- способ и тщательность обработки операционного поля</li> </ul>	

### Основные возбудители раневой инфекции

Наиболее частые возбудители инфекций послеоперационных ран представлены на рис.1.

Рисунок 1

#### Наиболее распространенные возбудители послеоперационных раневых инфекций



Приведенные данные являются обобщенными, спектр микроорганизмов дополнительно определяется видом оперативного вмешательства, его продолжительностью, длительностью пребывания пациента в стационаре перед операцией, локальной картиной резистентности микрофлоры к антимикробным препаратам.

Как видно из таблицы, к числу наиболее распространенных возбудителей гнойной инфекции относится *Staphylococcus aureus*, часто контаминирующий операционное поле при оперативных вмешательствах на верхних и нижних конечностях, в области головы и шеи; а также в сердечно-сосудистой хирургии. Он является частым компонентом примерно анаэробных ассоциаций при операциях любой локализации. В инфицированных «чистых» и «условно-чистых» послеоперационных ранах в большинстве случаев обнаруживаются пенициллиназообразующие стафилококки, колонизирующие носоглотку и кожу, устойчивые к бензилпенициллину, ампициллину (амоксициллину). При назначении таких штаммов нецелесообразно назначение данных антибиотиков как в целях антибиотикопрофилактики, так и лечения гнойной инфекции.

Основными возбудителями послеоперационных гнойных осложнений при операциях на верхних отделах кишечника, печени, органах мочевыводящей системы являются стафилококки, энтерококки и энтеробактерии (*E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и др.), в отношении которых активны цефалоспорины I-II поколений, комбинированные препараты ингибиторов  $\beta$ -лактамаз и пенициллинов, аминогликозиды, фторхинолоны. Последние рассматриваются как резервная группа антибиотиков.

Основным контаминирующим микроорганизмом при колоректальной хирургии, аппендэктомиях, в оперативной гинекологии являются ассоциации аэробов и анаэробов, что требует назначения цефалоспоринов II-III поколения, различных комбинаций антибиотиков с антиаэробной и антианаэробной активностью.

### Принципы антибиотикопрофилактики

Современная концепция антибиотикопрофилактики базируется на следующих принципах.

- Микробная контаминация операционной раны практически является неизбежной, даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики. К концу операции в 80-90% случаях раны обсеменены различной микрофлорой, чаще всего стафилококками.
- При проведении антибиотикопрофилактики не следует стремиться к полной эрадикации бактерий. Значительное уменьшение их числа уже облегчает работу иммунной системы и предотвращает развитие гнойной инфекции.
- Эффективная концентрация антимикробного препарата в операционной ране должна быть достигнута к началу операции и сохраняться до ее окончания.
- Внутривенное введение антимикробных препаратов с профилактической целью, как правило, осуществляется за 30-40 мин до начала операции.
- Продолжение введения антимикробного препарата более чем через 24 ч после операции не приводит к повышению эффективности антибиотикопрофилактики. Антибиотикопрофилактика необходима у больных группы риска.

Вопрос о антибиотикопрофилактике нельзя ставить альтернативно: «всегда» или «никогда». В каждом случае нужно прежде всего тщательно оценить состояние антимикробной резистентности организма, местные условия (состояние кровообращения в месте оперативного вмешательства, наличие изменений кожи). Крайне важно иметь

максимально доступную информацию о потенциальных возбудителях (их вид, чувствительность к антибиотикам).

Следует подчеркнуть, что в профилактике экзогенной инфекции наиболее важны гигиенические стандарты и правильное использование асептической техники.

### **Критерии выбора препарата для антибиотикопрофилактики**

*Спектр активности* антимикробного препарата должен включать наиболее частых возбудителей послеоперационных инфекций, в первую очередь, стафилококков, так как они вызывают 80% общего числа послеоперационных нагноений. Кроме того, спектр активности антимикробного препарата должен перекрывать другие эндогенные микроорганизмы, контаминирующие рану при нарушении целостности внутренних органов или слизистых оболочек.

*Первоначальная доза* антибиотика (или комбинаций препаратов) должна быть оптимальной (средней) из рекомендуемых инструкцией по применению или максимальной (при тяжелых процессах), обеспечивать эффективный уровень препарата в крови и тканях, перекрывающий значение его МПК в отношении предполагаемых возбудителей. Введение антибиотиков осуществляется за 30-60 мин до разреза тканей. К моменту начала операции в крови и тканях создается и поддерживается в течение 3-4 часов после разреза кожи эффективная концентрация препарата (период защитного действия антибиотика).

*Выбор интервалов дозирования* при введении повторных доз антибиотиков определяется значением их периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ). При коротком периоде полувыведения, например у **Зинацефа**<sup>™</sup>, антибиотик вводят *внутриоперационно однократно в дозе 1,5 г, а затем дополнительно в дозе 0,75 г через 8 и 16 часов*. Препараты со средней пролонгированной фармакокинетикой (цефотетан, цефазолин с  $T_{1/2}$  — 2-3 часа) повторно вводят с интервалом 4-6 часов; препараты пролонгированного действия (цефтриаксон, доксициклин, метронидазол) назначают через 12 часов после введения первой дозы.

Для закрепления эффекта в послеоперационном периоде (особенно при большом объеме операций и травматизации тканей) необходимо 2-3 дополнительных введения антибиотика с обычным для данного препарата интервалом дозирования.

*Путь введения.* Предпочтительным способом профилактического введения антибиотиков в предоперационном периоде является быстрая внутривенная инфузия, обеспечивающая создание необходимых концентраций препарата в крови и тканях в короткие сроки.

Внутривенно капельно (медленно) следует вводить препараты, для которых быстрое введение противопоказано (лекарственные формы для внутривенного введения рифампицина, доксициклина, фторхинолонов и др.), в связи с опасностью развития общих или/и местных побочных реакций.

Внутримышечно для профилактического введения обычно используют препараты, растворяющиеся в малых объемах растворителя (2-3 мл), не вызывающие местно резких болевых ощущений (например, аминогликозиды). При этом следует учитывать, что пик концентрации в крови при внутримышечном введении достигается медленнее (в течение часа). При наличии неблагоприятных системных (гипотензия) или местных факторов (инфильтраты на месте введения, плохое кровоснабжение и др.) всасывание может замедляться еще более.

Перорально антибиотики для профилактики, инфекционных осложнений в хирургии назначают редко. Это обусловлено медленным и неполным всасыванием многих оральных лекарственных форм антибиотиков, а также может быть обусловлено влиянием на их биодоступность патологических (нарушение всасывания в кишечнике) или физиологических факторов (беременность, пожилой возраст, взаимодействие с другими лекарствами и др.). К числу профилактических мероприятий в предоперационном периоде, направленных на снижение частоты развития гнойных осложнений, следует отнести санацию носоглотки, селективную деконтаминацию кишечника при колоректальной хирургии путем приема внутрь комбинаций антибиотиков (полимиксин, эритромицин, неомицин, бацитрацин, метронидазол и др.), плохо всасывающихся при пероральном применении, особенно у больных с иммунокомпроментацией. Целью такой процедуры является «стерилизация» кишечника, предотвращающая колонизацию его слизистой условно-патогенной микрофлорой для предупреждения септических осложнений как следствие повышения проницаемости слизистой при ее травматизации.

Местно с профилактическими целями антибактериальные препараты, чаще аминогликозиды, в хирургической практике применяют в виде специальных лекарственных форм, часто пролонгированного действия (пластины, бусы для имплантации в рану, полости секвестров и абсцессы после их предварительной хирургической обработки, покрытия на раны; шовный материал, сосудистые катетеры, импрегнированные антисептиками; специальные лекарственные формы с анестетиками и антисептиками в виде прозрачных гелей для местной профилактики инфекций в хирургии, урологии и др.).

**Препараты выбора.** С точки зрения эффективности и безопасности, наиболее приемлемыми для антибиотикопрофилактики в хирургии являются цефалоспорины I-II поколения (**Зинацеф<sup>TM</sup>**) и ингибиторозащитенные пенициллины (**Аугментин<sup>TM</sup>**).

Основной и наиболее эффективной группой антибиотиков, применяемых для профилактики гнойной инфекции в хирургии, являются цефалоспорины. Эти препараты характеризуются широким спектром действия, активностью в отношении чувствительных и устойчивых к бензилпенициллину штаммов *S.aureus*, *S.epidermidis*, большинства энтеробактерий (*E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*), кластридиальных и некластридиальных анаэробов. Цефалоспорины бактерицидны, малотоксичны и хорошо переносятся больными, особенно при коротких курсах антибиотико-профилактики. Частота возникновения аллергических реакций на цефалоспорины ниже, чем при назначении пенициллинов. Среди цефалоспоринов I-III поколений, применяемых с профилактической целью, предпочтение следует отдавать препаратам I-II поколений, которые характеризуются высокой антистафилококковой активностью (за исключением метициллинрезистентных штаммов *S.aureus* и коагулазонегативных стафилококков) и эффективны на многие виды энтеробактерий, за исключением неферментирующих бактерий, меньшей стоимостью по сравнению с цефалоспоридами III поколения.

Преимуществами цефалоспоринов II поколения являются высокая антианаэробная активность (цефокситин, цефотетан, цефметазол), цефалоспоринов III поколения (особенно **Фортума**) — эффективность при смешанной аэробно-анаэробной инфекции, у больных с первичным или вторичным иммунодефицитом, у которых угроза развития инфекций, обусловленных *Pseudomonas aeruginosa* наиболее высока.

Цефалоспорины III поколения с целью профилактики применяются с ограничением

ми. К числу аргументов против их широкого применения при «чистых» и «условно-чистых» операциях относятся: очень высокая антибактериальная активность этих антибиотиков, особенно в отношении грамотрицательных бактерий, способность подавлять нормальную микрофлору даже при коротких курсах введения, селекционировать множественноустойчивые штаммы грамотрицательных бактерий, особенно группы *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* — продуцентов  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра. В связи с этим цефалоспорины III поколения, а также IV поколения и карбапенемы с профилактической целью назначаются преимущественно при плановых операциях у тяжелых больных, когда возрастает угроза контаминации операционного поля множественноустойчивыми штаммами возбудителей; в неблагоприятных стационарах с доказанной циркуляцией госпитальных штаммов, а также при оперативных вмешательствах в областях, где присутствие анаэробов является правилом.

Для профилактики раневой инфекции при операциях в области головы и шеи и в оперативной гинекологии целесообразно применять цефалоспорины II поколения (**Зинацеф**), а также комбинированные препараты ингибиторов  $\beta$ -лактамаз и полусинтетических пенициллинов широкого спектра действия (**Аугментин**, **Тиментин**). Эти препараты высокоактивны против пенициллиназообразующих стафилококков, энтеробактерий, и при этом обладают выраженным антианаэробным действием.

Разработаны различные схемы периоперационной антибиотикопрофилактики в зависимости от вида оперативного вмешательства и предполагаемого возбудителя (табл.28). Ориентируясь на приведенные режимы, следует также учитывать локальные данные о возбудителях раневых инфекций и их чувствительности к антимикробным препаратам, чтобы своевременно вносить изменения в протоколы периоперационной профилактики.

Таблица 28.

*Режимы антибиотикопрофилактики при хирургических операциях (По Фоминой И.П. с соавт., 1998; Страчунскому Л.С. с соавт., 2002)*

Тип операции	Наиболее частые возбудители	Рекомендуемые антибиотики	Режимы применения
<b>I. Чистые</b>			
<i>Кардиоваскулярная хирургия</i>			
Имплантация клапанов, аорто-коронарное шунтирование	<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , энтеробактерии	Цефазолин <b>Зинацеф</b> Ванкомицин*	1г в/в внутриоперационно и каждые 8ч в течение суток 1,5г в/в внутриоперационно и три дозы в течение суток 1г в/в
Реконструктивные операции на крупных сосудах	Те же	Ванкомицин* Цефазолин <b>Зинацеф</b> <b>Аугментин</b> Ампициллин/ сульбактам	1г в/в до операции и каждые 12ч в течение 48ч 1г в/в внутриоперационно и каждые 8ч в течение суток 1,5г в/в внутриоперационно и три дозы в течение суток 1,2г в/в 1,5г в/в

Ампутация нижних конечностей при ишемии (без признаков гангрены и некрозов)	<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i> , энтеробактерии, анаэробы	<b>Зинацеф</b>  Цефокситин (при длительной операции) Цефазолин Ванкомицин*	1,5г в/в внутриоперационно и две повторные дозы каждые 8ч 2г в/в, две повторные дозы каждые 8ч  1-2г в/в 1г в/в
Ортопедическая хирургия (в том числе протезирование)	<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i>	<b>Зинацеф</b>  Ванкомицин*  Цефазолин	1,5г в/в внутриоперационно и две дозы повторно 1г в/в с интервалом 12ч повторно (по показаниям) 2г в/в
<b>Иригаторная хирургия</b>			
Открытая травма грудной клетки без пневмоторакса и кровотечений	<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i> , энтеробактерии	<b>Зинацеф</b>	1,5г в/в внутриоперационно + 0,75г каждые 8ч в течение 48ч
<b>II. Условно-чистые</b>			
Операции на органах и тканевых структурах головы и шеи (в том числе носоглотка, гортань)	<i>S.aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , оральные анаэробы	Цефазолин <b>Зинацеф</b>	2г в/в 1,5г в/в внутриоперационно + 0,75г каждые 8ч в течение 48ч
Уринология	<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i>	Цефазолин Ванкомицин*	2г в/в 1г в/в
Офтальмологические операции	<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i>	Гентамицин или тобрамицин, или неомидин/дексаметазон/полимиксин В Цефазолин	Многократное местное капельное введение в течение 2-24ч  0,1г субконъюнктивально после процедуры
<b>Операции на органах брюшной полости</b>			
Гастроэнтеральная хирургия	Энтеробактерии, анаэробы, при пониженном значении pH желудочного сока	Цефазолин <b>Зинацеф</b> + метронидазол <b>Аугментин</b> Ампициллин/сульбактам	1г в/в внутриоперационно 1,5г в/в + 0,5г в/в  1,2г в/в 1,5г в/в
Операции на печени, желчных путях, желчном пузыре	<i>S.aureus</i> , <i>S.faecalis</i> , энтеробактерии, анаэробы	Цефазолин <b>Зинацеф</b>  <b>Аугментин</b> Ампициллин/сульбактам	1-2г в/в 1,5г в/в однократно (при холецистэктомии – последующий переход на антибактериальную терапию) 1,2г в/в 1,5г в/в

Колоректальная хирургия: - Плановые операции	Аэробы: энтеробактерии, энтерококки. Анаэробы: бактероиды, фузобактерии, клостридии	1.Внутрь: Неомицин Эритромицин 2.Парентерально: Цефокситин Цефотетан Цефтриаксон + метронидазол Клиндамицин + гентамицин** <b>Аугментин</b> Ампициллин/ сульбактам	По 1г каждого препарата трехкратно за 1 день до операции с интервалом 8ч  2г в/в 1г в/в 2г в/в + 1г в/в 0,6-0,9г в/в + 1,5мг/кг в/в  1,2г в/в 1,5г в/в
- Экстренные операции	Те же	Гентамицин + метронидазол <b>Аугментин</b> Ампициллин/ сульбактам	0,08г в/в + 0,5г в/в  1,2г в/в 1,5г в/в
Проникающая травма живота	Энтеробактерии, анаэробы	Цефокситин Цефотетан <b>Тиментин</b>  Клиндамицин + гентамицин	2г в/в 2г в/в 3,1г в/в (3г тикарциллина, 100мг клавулановой кислоты) 0,9г в/в + 1,5мг/кг в/в, в/м (без ранения кишечника однократно, при перфорации 2-5 дней)
Аппендэктомия (при перфориро- ванном аппендиксе)	Энтеробактерии, анаэробы	Цефокситин <b>Зинацеф</b> + метронидазол <b>Аугментин</b> Ампициллин/ сульбактам	1г в/в 1,5г в/в + 1г в/в  1,2г в/в 1,5г в/в
<i>Акушерско-гинекологические операции</i>			
Абдоминальная и вагинальная гистерэктомия	Энтерококки, энтеробактерии, анаэробы (бактероиды)	Цефазолин <b>Зинацеф</b> <b>Аугментин</b> Ампициллин/ сульбактам	2г в/в 1,5г в/в 1,2г в/в 1,5г в/в
Кесарево сечение (при риске разрыва матки, наличии воспалительных процессов), после перезатя пуповины	Энтеробактерии, энтерококки, стрептококки, анаэробы	Цефазолин <b>Зинацеф</b> Цефокситин <b>Аугментин</b> Ампициллин/ сульбактам	2г в/в 1,5г в/в 2г в/в 1,2г в/в 1,5г в/в
Прерывание беременности	Энтеробактерии, анаэробы, стрептококки группы В	То же Доксициклин	0,1г 2 раза в сутки внутрь

<b>III. Грязные раны</b>			
Раны живота с прободением кишечника	Энтеробактерии, энтерококки, анаэробы	<b>Зинацеф</b> + метронидазол Цефокситин Цефотетан	1,5г в/в + 1г в/в 2г в/в 2г в/в
Перфоративный аппендицит	Энтеробактерии, анаэробы	То же	То же
Перитонит гнойный	Энтеробактерии, энтерококки, клостридии при каловом перитоните	Цефалоспорины III поколения + метронидазол Имипенем Клиндамицин + гентамицин**	1-2г в/в + 1г в/в 1-2г в/в 2 раза в сутки (в течение 48ч) 0,9г в/в + 1,5мг/кг в/в 3 раза в сутки (в течение 48 ч)
Открытые переломы конечностей	<i>Staphylococcus spp.</i> , энтеробактерии, анаэробы	<b>Зинацеф</b> Клиндамицин	0,75г в/в 3 раза в сутки в течение 5 дней 0,89г в/в 3 раза в сутки
Раны, уличные раны, укусы	<i>S.aureus</i> , <i>Streptococcus</i> гр. А, <i>Clostridium spp.</i> , <i>Pasterella multocida</i>	<b>Зинацеф</b> Цефтриаксон	0,75г в/в 3 раза в сутки в течение 24-48ч 2г в/в однократно
<b>Операции на мочевыводящих путях</b>			
Раны уретральная резекция предстательной железы, ударно-волновая литотрипсия, грунто высокого давления***		Ципрофлоксацин <b>Аугментин</b> Ампициллин/ сульбактам	0,5г внутрь или 0,4г в/в 1,2г в/в 1,5г в/в

### Типы операций, при которых применяется антибиотикопрофилактика

Антибиотикопрофилактика является обязательной вследствие высокого риска контаминации и развития инфекции в колоректальной хирургии, оперативной гинекологии, сердечно-сосудистой хирургии, при артропластике и др. Во всех этих случаях опасность развития тяжелых послеоперационных инфекций обуславливает необходимость проведения повторной операции.

Антибиотикопрофилактика проводится во всех случаях наличия факторов риска при нижеперечисленных типах оперативных вмешательств.

#### **Операции на органах желудочно-кишечного тракта**

**I Хирургия желудка и двенадцатиперстной кишки.** Антибиотикопрофилактику для предупреждения послеоперационных гнойных осложнений назначают и при отсутствии факторов риска, хотя опасность их развития при операциях в данной области существенно ниже, чем на нижних отделах кишечника. Это обусловлено низкой степенью факториальной обсемененности желудка (кислое значение рН желудочного сока) и це-

лочное — в двенадцатиперстной кишке. Антибиотики назначаются в профилактическом режиме у пожилых больных, при пониженной кислотности, при активной терапии H<sub>2</sub>-блокаторами, ингибиторами протонных насосов; при злокачественных новообразованиях, стенозе пилорического отдела желудка и др.

2. При *аппендэктомии* интраоперационная антибиотикопрофилактика полностью предупреждает или существенно снижает возникновение гнойных послеоперационных осложнений: например, при флегмонозном (гангренозном) аппендиците с 50% и более до 53% при назначении препаратов с антианаэробной и антиаэробной активностью в терапевтических режимах.

3. В *билиарной хирургии*, при обтурационной желтухе, остром холангите, остром холецистите, наличии камней общего желчного протока, у больных старше 60 лет частота послеоперационных гнойных осложнений при адекватной антибиотикопрофилактике снижается с 25 до 5%. При трансплантации печени антибиотикопрофилактика включает не только интраоперационное введение препаратов (цефалоспорины III поколения, особенно с антипсевдомонадным действием, уреидопенициллины), но и селективную деконтаминацию кишечника (СДК) (за 1-2 дня до операции) с целью снижения титра энтеробактерий, грамположительных кокков, анаэробов, грибов (полимиксин, нсомицин, эритромицин, нистатин и др. в различных сочетаниях). Интраоперационная антибиотикопрофилактика при трансплантации печени переходит в ближайшем послеоперационном периоде в антибиотикотерапию в том же режиме, или с его коррекцией на основе данных бактериологического исследования.

4. При *операциях на толстой кишке* антибиотикопрофилактика приводит к существенному снижению частоты послеоперационных гнойных осложнений. Наряду с парентеральной интраоперационной антибиотикопрофилактикой за сутки до операции рекомендуется принимать внутрь в течение одних суток плохо всасывающиеся антибиотики: неомицин, полимиксин В, эритромицин, а также метронидазол.

При *кишечной непроходимости, перфорации кишечника* антибиотики назначают парентерально (цефалоспорины) при непереносимости беталактамов - аминогликозиды, доксициклин внутривенно. Антибиотики назначают профилактически интраоперационно с последующим переходом на полный терапевтический курс (5-7 дней и более по показаниям). При введении аминогликозидов в период премедикации необходимо соблюдать осторожность в связи с возможным миорелаксантным действием этих препаратов, которое, однако, наблюдается редко.

Таким образом, новые режимы профилактического применения антибиотиков основаны на отказе от их длительного введения в пред- и послеоперационном периодах, переходе к назначению препаратов короткими курсами (единственное введение интраоперационно, повторно — в течение 1-3 дней). Короткие курсы снижают опасность селекции и распространения резистентных штаммов возбудителей и развития госпитальных инфекций, оказывают меньшее подавляющее действие на нормальную микрофлору организма больного, уменьшают частоту возникновения местных и общих побочных реакций. Модифицированные курсы антибиотикопрофилактики (1-3 дня), кроме того характеризуются лучшими экономическими показателями по сравнению с длительными.

ми курсами профилактики и антибиотикотерапии гнойной инфекции, как по прямым (лифранты на антибактериальные препараты в предоперационном периоде), так и косвенным затратам (лечения возникающих суперинфекций, побочных реакций), что находит свое отражение в интегральных показателях: в снижении общей стоимости койко-дня, оптимизации показателя лечения.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНТРААБДОМИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

К интраабдоминальным инфекциям относятся заболевания различной этиологии (чаще бактериальной), локализующиеся в брюшной полости и характеризующиеся ограниченным и распространенным процессом. (Яковлев С.В., 2002).

К *ограниченным, или локализованным, инфекциям* относятся:

- острый деструктивный холецистит и холангит,
- абсцесс печени,
- дивертикулит,
- острый деструктивный аппендицит без перитонита.

При данных инфекциях отсутствуют признаки перитонита и выраженной системной воспалительной реакции. Они не требуют длительной антимикробной терапии после операции, назначения противомикробных препаратов носит в основном профилактический характер (предупреждение раневой послеоперационной инфекции).

*Сложные инфекции* характеризуются той особенностью, что инфекционный процесс распространяется за пределы зоны его возникновения, вызывая развитие перитонита или формирование абсцесса в брюшной полости или забрюшинном пространстве. К ним относятся:

- перитонит,
- интраабдоминальный абсцесс,
- инфицированный панкреонекроз.

### Основные возбудители интраабдоминальных инфекций

Интраабдоминальные хирургические инфекции, как правило, имеют полимикробную этиологию с участием широкого спектра грамотрицательных и грамположительных анаэробных и аэробных микроорганизмов (табл. 29).

Таблица 29.

**Основные возбудители интраабдоминальных инфекций**

Грамотрицательные микроорганизмы	Грамположительные микроорганизмы	Анаэробы
<i>E. coli</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>B. fragilis</i>
<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Proteus spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>		<i>Clostridium spp.</i>
Другие энтеробактерии		<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Pseudomonas</i>		<i>Peptostreptococcus spp.</i>

Ведущую роль играют грамотрицательные возбудители, главным образом энтеробактерии (*E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и др.), псевдомонады, неспорообразующие анаэробы (особенно *B.fragilis*). Частота выделения грамположительных микроорганизмов составляет менее 30%.

В микробиологической структуре интраабдоминальных инфекций, развивающихся в послеоперационном периоде или во время пребывания больного в стационаре, особое значение приобретают нозокомиальные штаммы коагулазонегативных стафилококков и энтерококков, а также *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *P.aeruginosa*. Эти микроорганизмы отличаются высокой и поливалентной резистентностью к антимикробным препаратам.

В последние годы в этиологии многих интраабдоминальных инфекций, таких как перитонит, внутрибрюшные абсцессы, деструктивный панкреатит и др., значительно возросла роль грибов *Candida*, что необходимо учитывать при проведении антимикробной терапии.

### Принципы лечения интраабдоминальных инфекций

Основными принципами проведения антибиотикотерапии интраабдоминальных инфекций являются следующие положения (Страчунский Л.С. с соавт., 2002):

- антибиотикотерапия является обязательным компонентом комплексной терапии интраабдоминальной инфекции и лишь дополняет хирургическое лечение, но не заменяет его;
- антибиотикотерапия направлена на предупреждение продолжающегося после операции интраабдоминального реинфицирования и формирования экстраабдоминальных очагов инфекции (пневмония, внутрисосудистое инфицирование и т.д.);
- применяемые антимикробные препараты должны быть не только активными в отношении этиологически значимых возбудителей, но и обладать адекватными фармакокинетическими характеристиками, в частности, хорошо проникать в очаг воспаления или деструкции;
- антибиотикотерапия должна проводиться с учетом потенциальных побочных реакций препаратов, а также тяжести основного и сопутствующих заболеваний;
- следует принимать во внимание фармакоэкономические аспекты антибиотикотерапии.

При неосложненных формах инфекции антибиотикотерапия продолжается, как правило, 48-72 ч (если отсутствуют дополнительные факторы риска инфекционных осложнений - длительная ИВЛ, сопутствующие заболевания легких, значительная кровопотеря во время операции, другие интраоперационные осложнения, иммуносупрессия) и не превышает 5-7 дней. При осложненных — зависит от ее эффективности (достаточности). Во всех случаях хирургического лечения введение антибиотиков следует начинать за 30-40 мин до операции.

Для повышения эффективности терапии обязательным является учет фармакокинетических (поступление, распределение, метаболизм, выведение) и фармакодинамических (механизм действия и терапевтический эффект) параметров антибиотика. В последние годы была разработана классификация антибиотиков по особенностям фармакодинамики (табл. 30).

Дозо-зависимые антибиотики	Время-зависимые антибиотики
Аминогликозиды	В-лактамы
«Новые» макролиды (эритромицин, кларитромицин)	Эритромицин и другие «старые» макролиды
Фторхинолоны	Гликопептиды
Амфотерицин В	Клиндамицин
Метронидазол	
Кетолиды (телитромицин)	
Стрептограминны (линцептин/дальфопристин)	

Для время-зависимых антимикробных препаратов характерны:

1) минимальная зависимость эффекта от концентрации - для выраженного бактерицидного эффекта достаточно, чтобы их концентрации были всего в 2-4 раза выше минимальной подавляющей (МПК<sub>м</sub>) и

2) слабый постантибиотический эффект (ПАЭ).

Иными словами, превышение их концентрации не сопровождается дальнейшим усилением их действия. Вскоре после снижения уровня антимикробного препарата в сыворотке ниже МПК микроорганизмы дают повторный рост. Поэтому цель дозирования бета-лактамов, линкозамидов и большинства макролидов — обеспечить максимальную длительность концентрации препаратов в крови выше МПК.

Напротив, для дозо-зависимых антимикробных препаратов (фторхинолоны, аминогликозиды), под влиянием которых скорость гибели микроорганизмов возрастает прямо пропорционально их концентрации, цель дозирования заключается в обеспечении максимального превышения их концентрации над МПК. Причем возможны значительные интервалы между введениями, поскольку у этих средств выражен ПАЭ.

Критерии достаточности антибиотикотерапии:

- стойкое снижение температуры тела до нормальных или субнормальных цифр, сохраняющееся не менее 2 сут;
- стойкий регресс других признаков системной воспалительной реакции (тахикардия, тахипноэ, изменения лейкоцитарной формулы крови);
- положительная динамика функционального состояния ЖКТ (восстановление моторики, возможность естественного питания);
- эффективное устранение экстраабдоминальных инфекций (нозокомиальная пневмония, ангиогенная инфекция и др.).

## СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ – НОВЫЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ступенчатая терапия — двухэтапное применение антибактериальных препаратов с

переходом от парентерального на пероральный (как правило, пероральный) путь введения в возможно более короткие сроки с учетом клинического состояния пациента. Основная идея ступенчатой терапии заключается в сокращении длительности парентерального введения антибактериального препарата, что может привести к значительному уменьшению стоимости лечения, сокращению срока пребывания в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии.

По данным R. Quintiliani и соавт. (1991), 75% госпитализированных больных с различными инфекциями могли быть переведены с парентерального на пероральный путь антибактериальных препаратов.

Ступенчатая терапия обеспечивает клинические и экономические преимущества как пациенту, так и лечебному учреждению.

Преимущества для пациента связаны, во-первых, с уменьшением количества инъекций, что делает лечение более комфортным и уменьшает риск возникновения постинъекционных осложнений — флебитов, постинъекционных абсцессов, катетер-ассоциированных инъекций. Во-вторых, в случае положительной динамики заболевания и отсутствия необходимости в лечебно-диагностических мероприятиях, требующих пребывания пациента в стационаре, он может выписаться раньше и продолжать лечение в домашних условиях, что благоприятно сказывается на психоэмоциональном состоянии больного. В-третьих, сокращение срока госпитализации позволяет снизить частоту нозокомиальной инфекции.

Преимущества для стационара складываются из следующих факторов:

1. Снижение затрат в связи с меньшей стоимостью оральных антибиотиков.

2. Снижение расходов при применении оральных антибиотиков, что связано с устранением дополнительных затрат на введение парентеральных препаратов: специальные медицинские принадлежности (шприцы, иглы, системы для введения инфузионных растворов, дезинфектанты и др.); стерилизация; рабочее время среднего медицинского персонала; терапевтический лекарственный мониторинг (применение аминогликозидов, ванкомицина); утилизация шприцов, игл и других расходуемых материалов.

3. Ранняя выписка из стационара, так как оральные антибиотики можно принимать в домашних условиях. Стоимость одного дня пребывания в стационаре США составляет в среднем 752 долларов, в Великобритании — 350 фунтов, в России — от 60000 до 500000 рублей.

4. Снижение риска возникновения нозокомиальной инфекции, в том числе и постинъекционных осложнений, а так же расходов, связанных с их лечением.

#### **Ограничения ступенчатой терапии.**

Наряду с преимуществами, можно выделить определенные клинические и экономические ограничения ступенчатой терапии. Первые из них связаны с тем, что существует риск клинической неэффективности вследствие снижения приверженности пациента при приеме оральных антибиотиков (желания пациента выполнять рекомендации и назначения врача). Основными факторами, влияющими на этот показатель, являются свойства лекарственного препарата, характер заболевания (острое, хроническое), индивидуальные особенности пациента, поведение медицинского персонала. Приверженность зависит от кратности приема препарата, длительности курса, лекарственной связи с приемом пищи, переносимости.

Лекарственные взаимодействия, существенно влияя на биодоступность отдельных

антибиотиков, могут быть причиной снижения их эффективности. Так, антациды, препараты железа и кальций (молочные продукты) снижают всасывание оральных фторхинолонов, тетрациклина, поэтому пациенту, получающему эти препараты, следует делать двухчасовой интервал между ними и приемом вышеуказанных антибиотиков. Причиной клинической неэффективности может быть занижение дозы перорального антибиотика, а в случае назначения на втором этапе препарата другого класса — резистентность к нему возбудителя и/или нежелательные реакции, которые потребуют отмены антибиотика.

### Сроки и условия перевода пациента на пероральный прием антибиотиков.

Важным фактором при ступенчатой терапии является срок перевода пациента на пероральное введение антибиотика; ориентиром могут служить стадии инфекции. R. Quintiliani и соавт. (1983) выделяют три стадии инфекционного процесса у пациентов, находящихся на стационарном лечении:

I стадия продолжается 2-3 дня и характеризуется нестабильной клинической картиной, возбудитель и чувствительность к антибиотику, как правило, не известны, антибактериальная терапия носит эмпирический характер, чаще всего назначают препарат широкого спектра действия.

На II стадии клиническая картина стабилизируется или улучшается, возбудитель и его чувствительность могут быть установлены, что позволяет провести коррекцию терапии.

На III стадии (примерно через 7 дней от начала заболевания) наступает выздоровление и антибактериальная терапия может быть завершена. Оптимальным временем перевода пациентов на пероральную терапию является II стадия инфекционного процесса.

Выделяют клинические, микробиологические и фармакологические критерии перевода пациента на второй этап ступенчатой терапии (табл. 2).

Табл. 2.

**Критерии перевода больного на пероральный антибиотик (Nathwani R., 1997)**

Основные (клинические)	Дополнительные	
	Микробиологические	Фармакологические
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Температура тела &lt;38°C и тенденции 24-48 ч</li> <li>• Тенденция к нормализации клинического анализа крови, СРБ*</li> <li>• Улучшение/стабилизация клинической картины</li> <li>• Возможность перорального приема пищи и жидкости</li> <li>• Отсутствие нарушения всасывания в ЖКТ</li> <li>• Низкая вероятность лекарственных взаимодействий</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возбудитель выделен или нет</li> <li>• Известна чувствительность возбудителя к антибиотикам</li> <li>• Моно- или комбинированная антибиотикотерапия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие соответствующего антибиотика</li> <li>• Достаточная биодоступность антибиотика</li> <li>• Спектр активности антибиотика</li> </ul>

## Требования к оральным антибиотикам

Выбирая оральный антибиотик, необходимо учитывать его спектр активности, фармакокинетические характеристики, взаимодействие с другими препаратами, переносимость, а также достоверные данные о его клинической эффективности при лечении конкретного заболевания. Оральные антибиотики отличаются друг от друга по биодоступности. Предпочтение следует отдавать препарату с наибольшей биодоступностью. Ее необходимо учитывать и при определении дозы. При назначении антибиотика врач должен быть уверен, что его концентрация в очаге инфекции будет превосходить минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для возбудителя. Наряду с этим, следует учитывать такие фармакодинамические параметры, как время сохранения концентрации выше МПК, площадь под фармакокинетической кривой, площадь под фармакокинетической кривой выше МПК и другие. После выбора перорального антибиотика и перевода пациента на второй этап ступенчатой терапии необходимо продолжать динамический контроль за его клиническим состоянием, переносимостью антибиотика и приверженностью к проводимой терапии. Назначая пероральный антибиотик, следует всегда иметь в виду спектр его нежелательных реакций. Например, при использовании  $\beta$ -лактамов выше риск аллергических реакций, фторхинолоны не рекомендуют применять у детей, беременных и кормящих женщин вследствие их негативного влияния на развитие хрящевой ткани. В случае развития у пациента нежелательных явлений в первую очередь следует определить их связь с антибиотиком, тяжесть и только потом принимать решение об отмене препарата. Выбор оптимального антибиотика для ступенчатой терапии не является простой задачей. P. Jewesson (1991) приводит характеристики «идеального» перорального антибиотика для второго этапа ступенчатой терапии.

- Оральный антибиотик тот же, что и парентеральный.
- Доказанная клиническая эффективность при лечении данного заболевания.
- Наличие различных оральных форм (таблетки, растворы и т.д.).
- Высокая биодоступность.
- Отсутствие лекарственных взаимодействий на уровне всасывания.
- Хорошая переносимость при пероральном приеме.
- Длительный интервал дозирования.
- Низкая стоимость.

## Варианты ступенчатой терапии

В зависимости от орального антибиотика выделяют 4 варианта ступенчатой терапии:

1. парентерально и внутрь назначают один и тот же антибиотик; оральный антибиотик обладает хорошей биодоступностью;

2. парентерально и внутрь назначают один и тот же антибиотик; оральный препарат имеет низкую биодоступность;

3. парентерально и внутрь назначают разные антибиотики; оральный антибиотик обладает хорошей биодоступностью;

4. парентерально и внутрь назначают разные антибиотики; оральный препарат имеет низкую биодоступность.

С теоретической точки зрения идеальным является первый вариант. Вторым вариан

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

Ступенчатая терапия является фармакоэкономически обоснованным режимом антибактериальной терапии, обеспечивающая преимущества, как для пациента, так и для стационара. Ступенчатая терапия может применяться в любых лечебных учреждениях, она не влечет за собой дополнительных вложений и затрат, а требует лишь изменения привычных подходов врачей к проводимой антибактериальной терапии.

## ВЫБОР АДЕКВАТНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

При выборе стартовой антибактериальной терапии абдоминальных хирургических инфекций врач стоит перед выбором эскалационной или де-эскалационной терапии.

Эскалация есть традиционный терапевтический подход и характеризуется началом лечения антибиотиками какого-то одного типа, такими как цефалоспорины 3 поколения (например, Фортум), а затем переходом (эскалацией) к препарату с более широким спектром активности, как, например, фторхинолон или имипенем в тех случаях, когда полученные микробиологические данные свидетельствуют о резистентности возбудителей к первоначально назначенному препарату или в случае ухудшения клинической картины.

Де-эскалационная терапия характерна немедленным назначением эмпирически самой лучшей из всех возможных схем терапии. В случае, если позже патогенный возбудитель не выявлен или выявлен его менее патогенный тип, такую терапию нужно или прервать, или «понизить» — сузить до антибиотика с более узким спектром действия.

Какая терапия считается неадекватной?

Kollet и соавт. (1998) неадекватной антибактериальной терапией считают такую, которая не была микробиологически эффективной в отношении инфекции на момент идентификации возбудителей. Это происходит вследствие того, что:

- не был назначен препарат, эффективный в отношении специфического класса микроорганизмов (например, отсутствие противогрибковой терапии у больного с кандидемией);
- лечение проводится антибиотиком, в отношении которого микроорганизм резистентен (например, ванкомицин - ванкомицин-резистентный энтерококк).

Неадекватная стартовая терапия является самым важным фактором риска летальности. В случае старта с неадекватной антибактериальной терапией последующая замена препаратов на те, к которым есть чувствительность, уже не улучшает показатели ле-

тальности.

Выбор эмпирической терапии должен базироваться на местных сведениях по эпидемиологии и бактериальной чувствительности.

Как же узнать, каким именно пациентам показана де-эскалационная терапия? Следует взвесить факторы развития антибиотико-резистентности для предотвращения развития этого явления.

К факторам риска резистентности относятся:

- предшествующая терапия антибиотиками;
- наличие у больного медицинских устройств инвазивного характера;
- пролонгированная госпитализация.

Категории пациентов, имеющих факторы риска развития резистентности штаммов, подходит де-эскалационная терапия. Больные же с инфекциями внебольничного происхождения, не получавшие ранее антибиотики, скорее всего, не нуждаются в де-эскалационной терапии, так как вероятность их инфицирования антибиотикорезистентными микроорганизмами мала.

Решение об эмпирическом назначении антибиотика широкого спектра действия также может быть принято с учетом тяжести заболевания. Больным с высоким риском смертности показана де-эскалационная терапия, так как врач не может позволить себе ошибиться с первого же дня назначенного лечения. Повышенный риск смертности имеют престарелые больные и больные с высокими баллами оценки по физиологическим шкалам, полиорганной недостаточностью или признаками шока.

Выбор адекватной стартовой терапии должен базироваться на стационарных, а также местных данных микробиологического мониторинга.

Следует уравнивать фармакологические параметры и тенденции развития резистентности.

### Факторы риска смертности

Пациенты ОРИТ	Инфекции кровотока <sup>2</sup>	Вентилятор-ассоциированная пневмония <sup>1</sup>
Наличие приобретенных органных дисфункций	Понижение альбумина сыворотки	Дыхательная недостаточность
Применение вазопрессоров	Старшая возрастная группа	Тяжелое сопутствующее заболевание
Высокие баллы по шкале АРРАСНЕ II	Высокие баллы по шкале АРРАСНЕ II	Хирургический профиль ОРИТ
Преклонный возраст	Необходимость применения вазопрессоров	Шок

Решение о том, когда применять де-эскалационную терапию, и какой именно из антибиотиков широкого спектра выбрать, должно базироваться на многих факторах.

- Де-эскалационную терапию следует проводить больным с высоким риском инфекции, вызванной резистентными возбудителями, и пациентам с высокими фак

торами риска смертности.

- При выборе антибиотика в конкретной ситуации критическими в принятии решений являются местные данные по эпидемиологии и антибиотикочувствительности.
- Неадекватная стартовая антибактериальная терапия может ассоциироваться с ростом летальности.
- Де-эскалация или сужение антибактериальной терапии должно базироваться на данных бактериологического исследования, антибиотикочувствительности и клиническом течении заболевания.

В итоге де-эскалационная терапия начинается с адекватной стартовой терапии препаратами широкого спектра, основанной на знании местных эпидемиологических данных и данных о чувствительности. Выбранный антибиотик должен обладать быстрым бактерицидным действием, чтобы предотвращать прогрессию инфекции и последующее развитие мультиорганной дисфункции. После идентификации возбудителя и получения данных о чувствительности, антимикробная терапия может быть сужена по спектру с целью снижения селективного давления стартовой терапии широкого спектра.

Ключевые положения к адекватному старту де-эскалационной терапии.

- Неадекватная эмпирическая терапия ведет к росту летальности.
- Пациентами, которым следует проводить де-эскалационную терапию, следует считать больных ОРПТ с высоким риском инфицирования резистентными возбудителями и больных из группы повышенного риска смертности.
- Терапию следует базировать на критериях отбора пациентов, а также на местных эпидемиологических данных и данных по чувствительности.
- Де-эскалационная терапия основана на принципе безотлагательного использования самого мощного оружия у больных в критическом состоянии для предотвращения быстрого ухудшения из состояния; де-эскалация с сужением спектра применяемых препаратов на основе полученных бактериологических данных и клинического течения оправдана для предотвращения развития резистентности и снижения затрат.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГНОЙНОГО ХОЛАНГИТА

Проблема гнойно-воспалительных заболеваний внепеченочных желчных путей является актуальной как вследствие широкого распространения данного заболевания, так и в связи с многообразием послеоперационных осложнений, их причин, механизмов и сроков развития (Богомолова Н.С. с соавт., 1987; Лохвицкий С.В., 1989; Навашин С.М., Навашин Н.С., 1990; Masterton P.G., 1986; Ахаладзе Г.Г., 2003).

Холецистит, или острое воспаление желчных протоков, впервые был выделен J.M. Fitzke в 1877 г. в виде триады клинических признаков: озноба, лихорадки и желтухи. В 1901 г. Rogers отметил связь между гнойным холангитом, обструкцией желчных протоков и абсцессами печени у больного, умершего после неудачной попытки разрешить

холестаза. В 1959 г. В.М. Reynolds и E.L. Dargan охарактеризовали острый обтурационный холангит как отдельный клинический синдром, который требует немедленной декомпрессии. Они добавили к триаде Charcot помутнение сознания, шок и летаргию, которые развиваются вследствие накопления в желчных протоках гнойной желчи под нарастающим давлением при полной обструкции терминального отдела холедоха.

При хирургическом лечении гнойного холангита ведущее место занимает химиотерапия, которая в основном осуществляется путем применения антибиотиков различного спектра действия, направленных главным образом на микроорганизмы желчи (Буянов В.М. с соавт., 1990; Бысов Е.В., Абеуов М.Е., 1992).

### Основные возбудители гнойного холангита

Виды микроорганизмов в желчи и их сравнительная частота ранее неоднократно изучались. Первые микробиологические исследования были направлены на выяснение роли бактериохолеры в этиологии и патогенезе желчнокаменной болезни и холецистита (Meyer K.F. et al., 1921; Neilson N.M., Meyer K.F., 1921; Rosenov E.C., 1916). В дальнейшем было доказано, что при желчнокаменной болезни и холецистите в желчи присутствуют разнообразные аэробные и анаэробные микроорганизмы, причем в 90-96% наблюдений — в ассоциации, в 4-10% — в виде моноинфекции (Андрейчин М.А., 1979, 1980, 1984; Арикьянц М.С. и др., 1986, 1987; Нам Н.Ф., 1963; Andrews E., Hrdina L., 1931; Fienblatt H.M., 1928; Tabata M., Nakajama T., 1981; и др.).

Считается, что микроорганизмы попадают в печень с током крови, а оттуда — лимфогенно в стенку желчного пузыря, вызывая в ней воспалительный процесс (Thorness E.T., 1934; Wilkie A.L., 1927; Буянов В.М. и др., 1990). Результаты бактериологических исследований ткани печени (From P., Alli J.H., 1856; Perry J.F. et al., 1955) подтвердили эти предположения — при воспалительных заболеваниях желчевыводящих путей, гепатите, циррозе в ней были найдены аэробные и анаэробные микроорганизмы.

Впервые об исследовании желчи из общего желчного протока сообщили в 1942г. J.Elheles и P.L.Mirizzi (1942), которые показали, что при нарушении проходимости общего желчного протока частота выявления в нем микрофлоры резко возрастает. В дальнейшем также неоднократно проводилось изучение бактериального состава желчи у больных с воспалительными заболеваниями желчевыводящих путей.

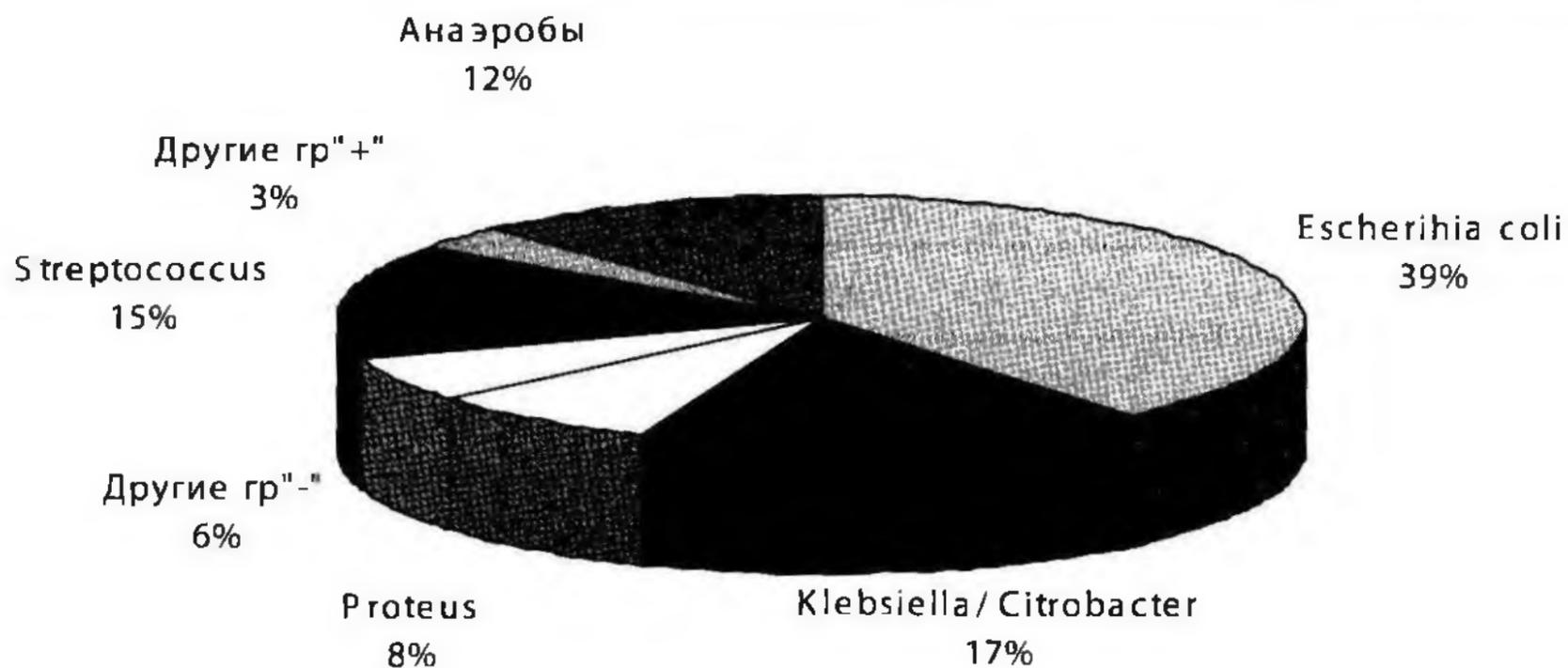
Несколько самых больших исследований приведены на рис.2 (по Ахаладзе Г.Г., 2003).

Как видно из рис.2, бесспорным является явное преобладание грамотрицательной микрофлоры, однако, существенная разница среди 5 серий наблюдений отмечается в определении частоты анаэробов, стафилококков, стрептококков, *Pseudomonas aeruginosa*. Следует отметить, что у 13-18% больных с типичной картиной острого холангита из желчи микробная флора не высевается. По данным Е.В.Бысова и М.Е.Абеуова (1992), обсемененность желчи при гнойном холангите выявляется в 89,3%, ткани стенки желчного пузыря — в 75,5%, печени — в 67,7%, а брюшины — в 57,3% (табл.31).

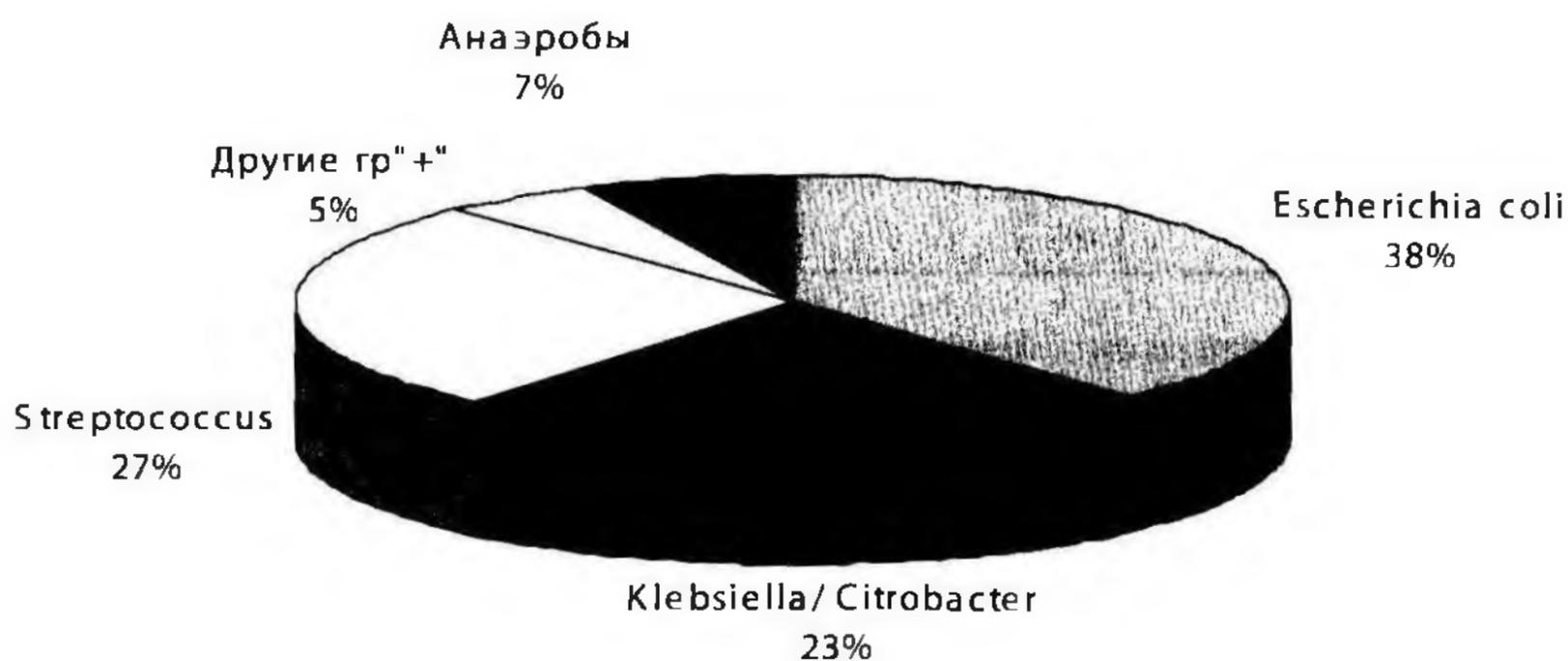
По видовому составу среди анаэробных бактерий преобладающими были *Bacteroides fragilis*, *B.melaninogenes* и *B.asaccharolyticus*, затем — неспорообразующие грамположительные палочки (*Propioibacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Enterobacterium spp.*), а далее кокковая группа (*Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*).

Рис.2.

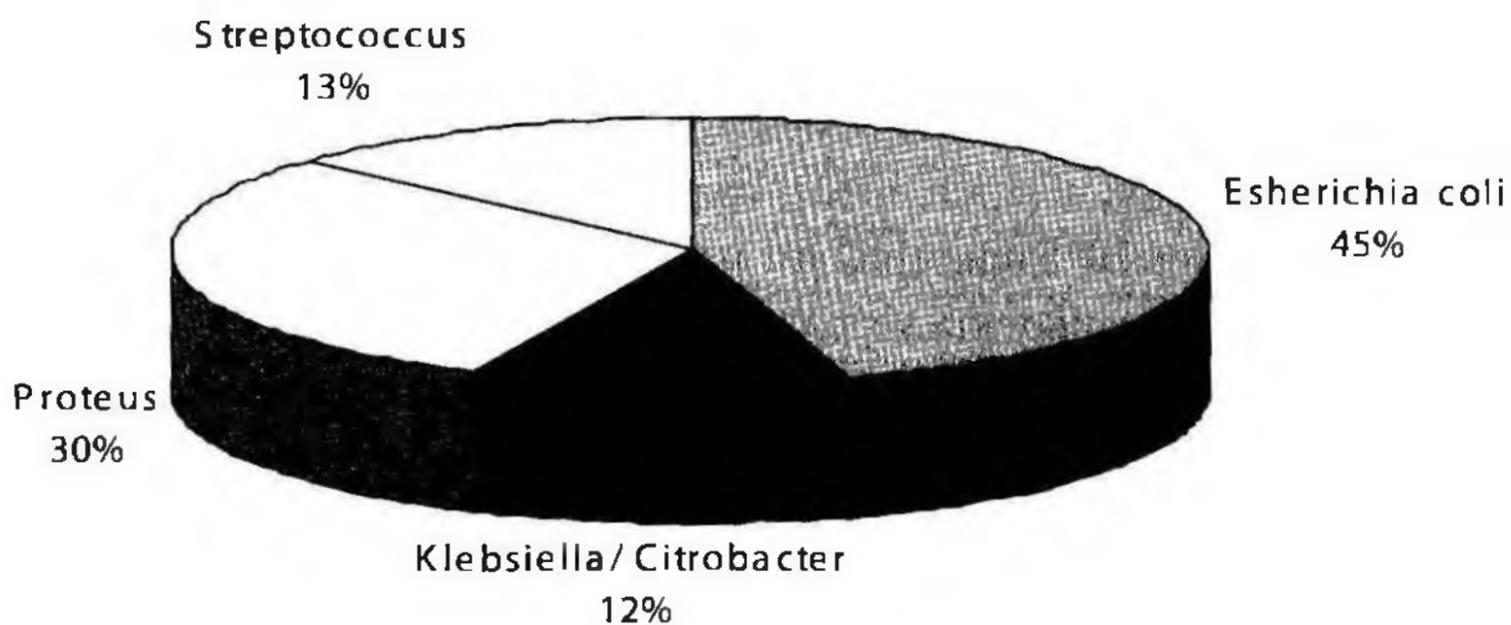
**Виды и частота обнаружения микроорганизмов в желчи (в %)**



**А. по Keigley**



**Б. по Jarvinen**



**В. по Reis**

Таблица 31.

Видовой состав (в %) микрофлоры желчи и близлежащих тканей у больных гнойным холангитом (по Е.В.Бысову, М.Е.Абеуову, 1992)

Вид микроорганизма	Желчь	Стенка желчного пузыря	Печень	Брюшина
<b>Аэробы</b>				
<i>Enterobacteriaceae</i>	36,6	42,7	27,2	35,1
<i>Streptococcaceae</i>	15,8	17,3	20,2	7,0
<i>Micricoccaceae</i>	12,4	17,3	22,2	31,6
Неферментирующие грамотрицательные бактерии	5,9	2,7	8,1	7,0
<i>Corynebacterium spp.</i>	3,5	0,9	1,0	3,5
<i>Bacillus spp.</i>	3,5	2,7	9,0	8,8
Другие	0,5	3,6	2,0	3,5
<b>Анаэробы</b>				
<i>Bacteroidaceae</i>	8,4	0,9	2,0	-
Неспорообразующие грамположительные бактерии	6,9	6,3	4,1	1,8
<i>Peptococcaceae</i>	3,5	4,5	3,1	-
<i>Clostridium spp.</i>	2,9	0,9	1,0	-

Видовой состав микрофлоры аэробного спектра был представлен семейством *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.* и др.), затем кокковой группой – *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* и неферментирующими грамотрицательными бактериями – *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*

Впервые количественную оценку бактериохолии – определение количества микроорганизмов в 1 мл желчи – провели E. Andrews и L.D. Henry (1935). Они доказали, что при остром холецистите в 1 мл желчи содержится  $5 \cdot 10^4$  бактерий, а при хроническом холецистите и нормальной проходимости общего желчного протока – менее  $5 \cdot 10^4$ . В последующем было доказано, что наличие в 1 мл желчи  $10^5$  микроорганизмов свидетельствует об остром воспалительном процессе в желчевыводящих путях (Буянов В.М. и др., 1985; Шестаков Н.Ю., 1985). Flemma R.J. et al. (1967) и Seidel K. et al. (1967) считают содержание  $10^5$  бактерий в 1 мл желчи даже при отсутствии симптомов острого холангита или холецистита угрожающим фактором, так как при малейшем повышении давления в желчевыводящих путях или травме (диагностические исследования, операции и т.д.) такая бактериохолия может стать причиной развития острого воспалительного процесса. Кроме того, наличие бактериохолии у больных, оперированных на желчевыводящих путях, способствует нагноению ран, возникновению пневмонии, абсцессов брюшной полости и других септических осложнений (Федоров С.П., 1934; Mallett Guy P. et al., 1961; Watson J.F., 1967).

Как уже упоминалось выше, что микроорганизмы при гнойном холангите выделяются как в монокультуре, так и в ассоциациях, причем ассоциации носят аэробный, аэробно-анаэробный и анаэробный характер, что необходимо учитывать при назначении antimicrobных препаратов.

Факторами, влияющими на экскрецию антибиотиков в желчь, являются (Г.Г.Ахаладзе, 2003):

- молекулярная масса препарата,
- его полярность и
- метаболизм в печени.

Роль каждого из этих факторов не уточнена, и абсолютных правил нет. Между тем установлено, что антибиотики с молекулярной массой ниже 500-600 в желчь поступают с трудом и в основном выделяются с мочой. Так, рифамид (молекулярная масса 811) и эритромицин (молекулярная масса 734) хорошо выделяются в желчь, а циклосерин (молекулярная масса 102) не выделяется, хотя оксигенация меняет полярность растворимых в жирах антибиотиков, а образование их глюкуронида увеличивает молекулярный вес.

В таблице 32 представлен процент билиарной секреции (отношение максимальной концентрации антибиотика в желчи к максимальной концентрации антибиотика в плазме, умноженное на 100) наиболее часто применяемых антибактериальных препаратов (Бондар М.В., Вьюницкий В.П., 2004; Gilbert D.N. et al., 1999).

Таблица 32.

*Процент билиарной секреции антибактериальных препаратов*

Антибактериальный препарат	Процент билиарной секреции
Кларитромицин	7000
Эритромицин	7000
Медоксциллин	1000-6000
Пиперациллин	100-6000
Ципрофлоксацин	2800-4500
Доксциклин	200-3200
Миноциклин	200-3200
Тетрациклин	200-3200
Амоксициллин	100-3000
Аугментин	100-3000
Ампициллин	100-3000
Офлоксацин	210-1886
Пронафлуксацин	1500
Цефоперазон	800-1200
Цефтриаксон	200-500
Меропенем	3-300
Паншенем	минимальный

Каким бы ни был механизм транспорта антибактериальных препаратов через гепатоцит, только 1% от введенной дозы попадет в суточный объем желчи, и максимальная концентрация составляет 1 мг/мл. Считается, что концентрация антибиотиков в желчи снижается при нарушенной функции печени, а при полной обтурации протоков они вообще не попадают в желчь.

Однако, существует мнение, что концентрация антибиотика в желчи не так важна, так как основное лечение должно быть направлено против манифестации септических проявлений и поэтому важнее концентрация антибиотика в крови. К тому же нет никакой корреляции между концентрацией антибиотиков в желчи и их эффективностью. Поэтому такой антибиотик, как гентамицин, обладающий средней концентрационной способностью в желчи, имеет большую эффективность, чем антибиотики со значительно большей концентрационной способностью. В табл.33 приведена характеристика эффективности различных антибиотиков при холангите.

Таблица 33.

**Характеристика эффективности различных антибиотиков при холангите**

Препараты	Эффективность при холангите
Тетрациклины	Несмотря на высокую концентрацию в желчи, имеют в 1000 раз более низкую антимикробную активность в ней, чем в крови
Пенициллины	При нормальной функции печени ампициллин в высокой концентрации накапливается в желчи и влияет на большинство желчных патогенов. При оральной применении концентрация выше, чем при парентеральном.
Уреидопенициллины, мезлоциллин, азлоциллин и пиперациллин	Имеют наибольшую концентрацию и при нормальной функции печени 20% дозы попадает в желчь.
Цефалоспорины	Несмотря на большой арсенал этого ряда, ни один не влияет на <i>Streptococcus faecalis</i> . При парентеральном введении цефалоспорины, цефуроксим, активны против остальных желчных патогенов и даже <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . При применении по внутрь отмечается наибольшее выделение в желчь.
Аминогликозиды	Концентрация гентамицина и амикацилина в желчи составляет половину их концентрации в сыворотке. Они влияют почти на все микробы в желчи, кроме <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Клиндамицин и линкомицин	Активны против анаэробов, но часто вызывают псевдомембранозный колит
Хлорамфеникол	Не накапливается в желчи.

Большинство авторов рекомендуют при остром обтурационном холангите начинать терапию еще до получения данных исследования чувствительности к антибиотикам с применением уреидопенициллина (мезлоциллина) и цефалоспоринов (цефотаксима). Необходимо добавление препаратов метронидазола. При септицемии антибиотики вво-

дят внутривенно совместно с жидкостями еще до дренирования желчных протоков. При рецидивирующем холангите и частичной обтурации протоков больные часто находятся на амбулаторном лечении, так как госпитализация по поводу каждого приступа невозможна. Рекомендуется употребление таких оральных антибиотиков, как ко-три-моксазол.

Бысов Е.В. и Абеуов М.Е. (1992) предлагают следующие комбинированные схемы применения антибактериальных препаратов при гнойном холангите:

- 1) гентамицин + далацин + таривид;
- 2) карбенициллин + клафоран + метронидазол.

Страчунский Л.С. с соавт. (2002) предлагают в качестве препаратов выбора при остром холецистите или холангите назначать аугментин, ампициллин/сульбактам или цефалоспорины II-III поколения (Зинацеф, цефотаксим, цефтриаксон или цефоперазон) в сочетании с метронидазолом или цефоперазоном/сульбактамом. В качестве альтернативных препаратов — ампициллин в сочетании с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин или нетилмицин) и метронидазолом или же цефепим в сочетании с метронидазолом; другая возможная комбинация — фторхинолоны внутривенно (ципрофлоксацин, офлоксацин или пефлоксацин) с метронидазолом.

Антибактериальную терапию проводят до регресса признаков воспалительного процесса.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

В терапии острого панкреатита одной из сложных проблем является предупреждение и лечение гнойных осложнений. Гнойные осложнения наблюдаются у 21% больных острым панкреатитом (Егиев В.Н. с соавт., 1991; Астафьев В.И., 1987 и др.) и сопровождаются высокой летальностью — от 30 до 85% (Гельфанд Б.Р. с соавт., 1999; Кубышкин В.А. с соавт., 1987; Савельев В.С. с соавт., 1983 и др.).

По современным представлениям, основными клинико-морфологическими формами панкреатической инфекции являются инфицированный панкреонекроз и панкреатогенный абсцесс. Эта классификация была предложена на Международном симпозиуме по острому панкреатиту в 1992 г. экспертами из 15 разных стран и в настоящее время используется в хирургической практике (Bradley E.L., 1992).

Инфицированные формы панкреонекроза и гнойно-воспалительные изменения паранепкротической зоны являются абсолютными показаниями к операции и назначению антибактериальной терапии. Однако своевременная и ранняя диагностика инфицированного панкреонекроза и его дифференциации от стерильной формы в большинстве клинических ситуаций затруднены. Именно поэтому встает вопрос о целесообразности профилактического применения антибиотиков даже в фазу «абактериального» процесса (Гельфанд Б.Р. с соавт., 1999; Bittner R. et al., 1987; Powell J.J. et al., 1998; Fedorak I.J. et al., 1992). Кроме того, следует учитывать и то обстоятельство, что применение современной интенсивной терапии позволило снизить летальность в острую фазу панкреатита (панкреатический шок), однако при этом возросла возможность форми-

рования различных гнойно-септических постнекротических осложнений панкреонекроза (Ho H.S. et al., 1997; Neoptolemos J.P. et al., 1998; Wilson P.G. et al., 1998).

Имеется несколько гипотетических путей, которыми инфекция проникает в поджелудочную железу или паранепкротическую клетчатку:

- 1) гематогенным путем (Шалимов С.А. и др., 1989; Hottenrott K., 2000),
- 2) трансмуральное перемещение через стенку поперечно-ободочной кишки к поджелудочной железе (транслокация) (Шевчук М.Г., 1998; Yeo C.L., 1990),
- 3) через асцитическую жидкость к поджелудочной железе (Thall A., 1955 Thomson H.S., 1987),
- 4) через лимфатическую циркуляцию (Knaus W.A. et al., 1985),
- 5) через билиарную систему (Alexander J.H., Yuerrieri W.T., 1981) или
- 6) от двенадцатиперстной кишки через главный панкреатический проток (Mamrut V.U. et al., 1998; Bone R.C., 1994).

Наиболее вероятным источником панкреатической инфекции является инфекционная транслокация. Однако точный маршрут инфекционного трансмурального перемещения все еще неизвестен. Предположительно инфицирование происходит через лимфатическую циркуляцию и последовательное распространение гематогенно или трансмурально к поджелудочной железе (Castillo C.L., 1998; Yeo C.L., Sarr M.G., 1994).

Благоприятными условиями для развития панкреатической инфекции являются:

- наличие некротических тканей различной локализации,
- масштаб некротического поражения,
- характер кровоснабжения тканей (синхронный тромбоз сосудов) (Лиценко А.И., 1994; Beger H.G. et al., 1986; Lumsden A., Bradley E.L., 1990; Fedorac I.J. et al., 1992).

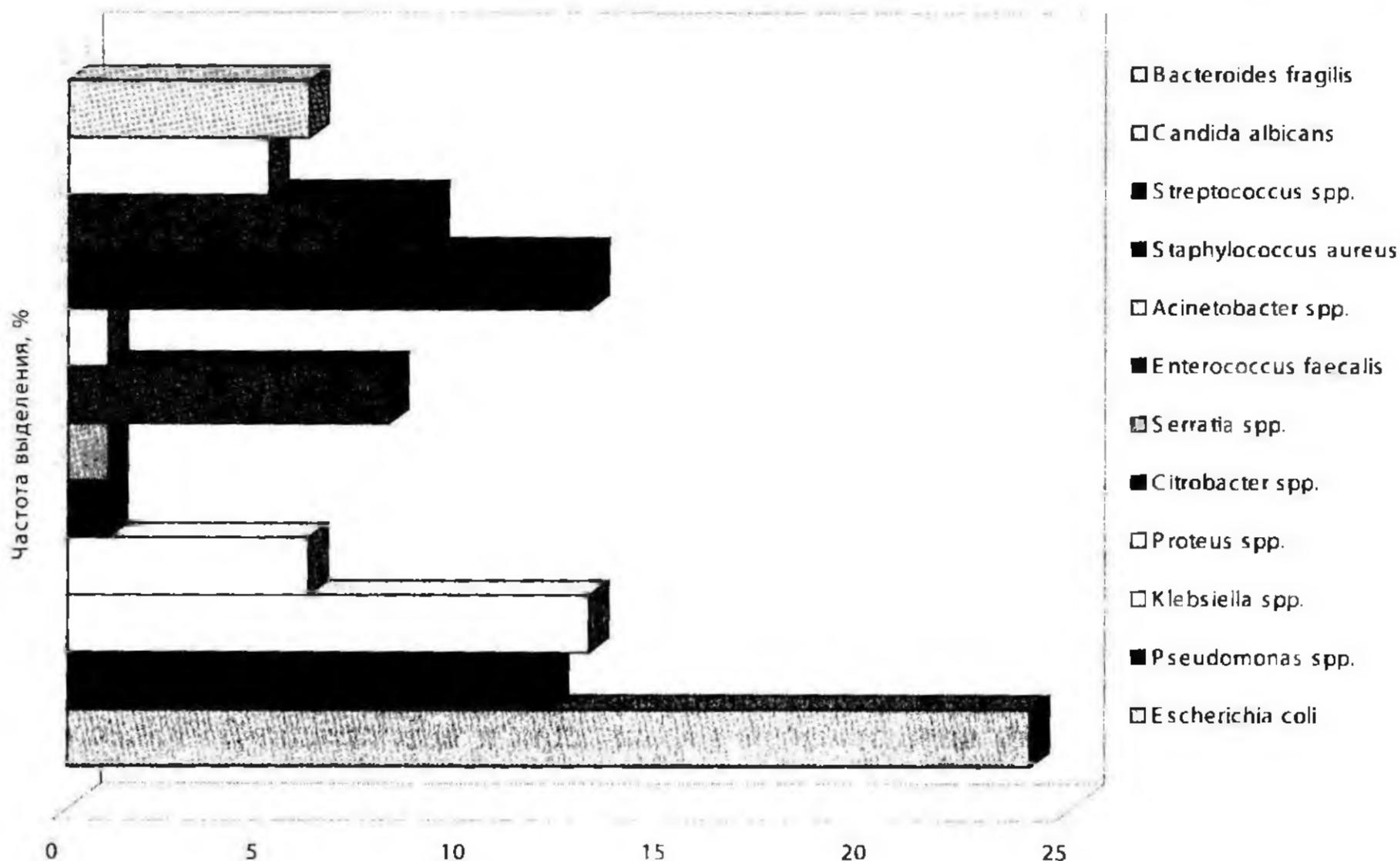
Максимальная частота развития инфекции выявлена в первые 2-3 нед от начала заболевания, хотя инфекционный процесс может иметь место в ранние сроки заболевания, а также в сроки 4 нед и более [2, 5, 25, 28, 30]. Максимальная (19-40%) летальность при панкреонекрозе вследствие разнообразных гнойно-септических осложнений отмечена в течение первых 4 нед от начала заболевания, минимальная (0-8%) — при сроках развития панкреатической инфекции более 1 мес. В этой связи Н. Хо и соавт. (1997) считают, что оптимальными сроками антибактериальной профилактики при панкреонекрозе являются первые 4 нед от начала заболевания.

Основой выбора антибактериальных препаратов при панкреонекрозе являются данные микробиологических исследований. Панкреатическая инфекция вызывается несколькими разновидностями бактерий. Нормальная кишечная флора состоит более чем из 400 разновидностей микроорганизмов (Salinas A. et al., 1986). При естественном течении острого деструктивного панкреатита из культуры инфицированного панкреонекроза высеивается монофлора в 60-70% случаев, а полимикрoфлора высеивается только у 13-40% больных (Шулутко А.М. и др., 1996; Bradley E.L. et al., 1982; Knaus W.A. et al., 1981). Микробиологическая характеристика панкреонекроза, основанная на анализе 12 литературных источников (500 больных и 712 идентифицированных микроорганизмов) в работе Б.Р. Гельфанда и соавт. (1999) представлена на рис.3. Результаты микробиологических исследований свидетельствуют, что видовой состав идентифицируемых

микроорганизмов практически идентичен как при инфицированном панкреонекрозе, так и при панкреатогенном абсцессе.

Рисунок 3.

**Характеристика микрофлоры при инфицированном панкреатите**



Установлено, что основными возбудителями панкреатической инфекции являются грамотрицательные микроорганизмы, в частности *Escherichia coli* (25-36%), условно-патогенные энтеробактерии (клебсиелла, протеи). На этом фоне частота выделения *Enterococcus spp.* составляет 3-40%, а стафилококков – 2-57% (Powell J.J. et al., 1998). Обращает внимание высокий уровень псевдомонадной, стафилококковой и грибковой инфекции. (Савельев В.С. и др., 1998; Begger H.Y. et al., 1988; Karlan M. et al., 1958). Уровень роста грибов может увеличиваться с удлинением срока заболевания, особенно после того, как была проведена длительная антибактериальная терапия (Begger H.Y. et al., 1989). Анаэробная инфекция выявлена в 15% случаев. Полимикробный характер инфицирования чаще отмечен у больных с панкреатогенными абсцессами, чем при инфицированном панкреонекрозе.

Таким образом, спектр действия назначаемых антибактериальных препаратов должен охватывать различные грамотрицательные и грамположительные аэробные и анаэробные микроорганизмы. Это соответствует выбору эмпирического режима антибактериальной профилактики и терапии при панкреонекрозе. Однако, эффективность антибактериальной терапии определяется не только микробиологической характеристикой препарата, но и его способностью проникать в ткани поджелудочной железы.

В зависимости от различной пенетрирующей способности в ткани поджелудочной железы выделяют три группы антибактериальных препаратов (табл. 34).

*Проникновение антибактериальных препаратов в ткани поджелудочной железы после внутривенного введения (Powell J.J. et al., 1998; Buchler M. et al., 1992)*

Группа	Концентрация	Препараты
А	Не достигает МПК для большинства возбудителей	Аминогликозиды, аминопенициллины, цефалоспорины I поколения
В	Достигает МПК для некоторых возбудителей	Мезлоциллин, пиперациллин, цефалоспорины III поколения (Фортум, цефтизоксим, цефотаксим)
С	Достигает МПК для большинства возбудителей	Фторхинолоны, карбапенемы

**Группа А.** Концентрация аминогликозидов, аминопенициллинов и цефалоспоринов I поколения после внутривенного введения не достигает в тканях поджелудочной железы минимальной подавляющей концентрации (МПК) для большинства бактерий.

**Группа В** включает препараты, концентрация которых после внутривенного введения превышает МПК для некоторых, но не всех встречающихся при панкреатической инфекции микроорганизмов. Это пенициллины широкого спектра: пиперациллин и мезлоциллин; цефалоспорины III поколения: цефтизоксим и цефотаксим.

**В группу С** включены фторхинолоны (офлоксацин и пефлоксацин), имипенем и метронидазол, которые создают максимальные концентрации в панкреатических тканях, превышающие МПК для большинства возбудителей инфекции при ПН.

Однако концентрация антибактериального препарата в поджелудочной железе зависит от степени как морфологических изменений, так и нарушений капиллярного кровотока в органе (Foitzik T. et al., 1997). Так, при экспериментальном панкреатите показано, что достаточно высокая концентрация карбапенемового антибиотика имипенема в тканях железы при отечном панкреатите по мере прогрессирования панкреонекроза уменьшается до уровня ниже бактерицидной. Концентрация цефотаксима, даже в стадии отека поджелудочной железы, крайне низкая. Хотя в некротических тканях у больных панкреонекрозом обнаружены все испытываемые антибактериальные препараты, только концентрация пефлоксацина и метронидазола превышала МПК для наиболее часто идентифицируемой микрофлоры. При этом концентрация мезлоциллина и имипенема может быть повышена при повторном введении. Концентрация **Фортума** достигает достаточного уровня как в жизнеспособной ткани поджелудочной железы, так и в очагах панкреонекроза (Drewelow B., 1993).

При гнойных очагах проникновение антибиотиков затруднено из-за тромбоза кровеносных и лимфатических сосудов, влекущего ухудшение перемещения тканевой жидкости (Кузин М.И., Костюченко Б.М., 1981). Накопление антибиотиков в очаге воспаления обусловлено различными ингредиентами, но в большей степени белком экссудата, который присутствует в большем количестве, чем в сыворотке крови (Навашин С.М., Фомина И.П., 1982). Связывание белком экссудата приводит, с одной стороны, к уменьшению антимикробной активности, а с другой — к накоплению препарата в гнойном очаге. Аминогликозиды, в отличие от других антибиотиков, не инактивируются белком экссудата и не связываются с ним (Егисев В.Н. с соавт., 1992).

**Тактика применения антибиотиков при остром панкреатите** (Савельев В.С. С соавт., 2002):

- При отечном панкреатите антибактериальная профилактика не показана.
- Диагноз панкреонекроза является абсолютным показанием к назначению антибактериальных препаратов (групп В и С), создающих эффективную бактерицидную концентрацию в зоне поражения.
- Дифференцировать цель назначения антибиотиков при панкреонекрозе — профилактическую или лечебную — во многих случаях сложно, учитывая высокий риск инфицирования некротической поджелудочной железы и трудности его определения клинико-лабораторными методами в реальном режиме времени.
- Развитие фатального сепсиса при панкреонекрозе требует немедленного назначения антибактериальных препаратов с максимальным эффектом и минимальным побочным действием.
- Фактор эффективности должен доминировать над фактором стоимости.

Показанием к проведению антибактериальной профилактики при панкреонекрозе К.Kramer et al. (1999) считают:

- тяжелый острый панкреатит;
- тяжесть состояния больного по шкале Ranson более 3 баллов;
- наличие двух и более жидкостных объемных образований или очагов некроза с поражением более 30% паренхимы поджелудочной железы по данным компьютерной панкреатотомографии, выполненной в течение 48ч после госпитализации больного.

Препаратами выбора, как для профилактического, так и для лечебного применения, при панкреонекрозе являются:

- карбапенемы,
- фторхинолоны (особенно нефлоксацин) + метронидазол,
- цефалоспорины III-IV поколения + метронидазол,
- защищенные пенициллины (**Тиментин**, пиперациллин/тазобактам).

В табл. 35 представлены современные рекомендации по профилактической антибактериальной терапии при остром панкреонекрозе на основе данных контролируемых клинических исследований.

**Таблица 35.**

*Режимы антибиотикопрофилактики при остром панкреонекрозе (Т.Варон, D.Morgan., 1999)*

Режим профилактики	Длительность	Эффекты профилактики
Имипенем внутривенно 0,5 г 3 раза в день	2-4 недели	Снижение частоты инфицирования Снижение частоты сепсиса Тенденция к снижению летальности
<b>Зинацеф</b> внутривенно 1,5 г 3 раза в день	До клинического выздоровления и нормализации СРБ	Снижение летальности Тенденция к снижению частоты инфицирования железы
<b>Фортум</b> внутривенно 2 г 3 раза в день + амикацин внутривенно 7,5 мг/кг 2 раза в день + метронидазол внутривенно 0,5 г 3 раза в день	До клинического выздоровления	Снижение частоты инфекции

Принимая во внимание важную роль интестиногенной транслокации бактерий в патогенезе инфекционных осложнений панкреонекроза, целесообразно включение режима селективной деконтаминации кишечника, в частности, пероральное введение аминогликозидов (гентамицин или тобрамицин 320мг в сутки + полимиксин М 400мг в сутки) или фторхинолонов (800мг в сутки).

Также необходимо учитывать, что панкреонекроз является фактором риска развития грибковой суперинфекции, что определяет целесообразность включения антифунгальных средств (флуконазол) в программу лечения больных панкреонекрозом.

Антибактериальная терапия при панкреонекрозе должна продолжаться до полного регресса симптомов системной воспалительной реакции. Учитывая динамику патологического процесса при панкреонекрозе от стерильного к инфицированному и часто многоэтапный характер оперативного вмешательства, для эффективной антибактериальной терапии следует предусмотреть смену ее режимов по клинико-лабораторным, а не временным признакам.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

Перитонит является наиболее частой формой интраабдоминальной инфекции, и, несмотря на прогресс в развитии анестезиологии и реаниматологии, а также постоянное расширение возможностей лекарственной терапии и совершенствование техники оперативного вмешательства, перитонит остается основной причиной летальных исходов у больных хирургического профиля (Гостицев В.К. и др., 2002): летальность при распространенном перитоните по данным J. Bohnen et al. (1998) составляет от 30 до 60%.

Этиологическая классификация перитонита включает *первичную, вторичную и третичную* формы.

*Первичный перитонит* или «*спонтанный бактериальный перитонит*» — редкая форма перитонита гематогенного происхождения с инфицированием брюшины из экстраперитонеального источника.

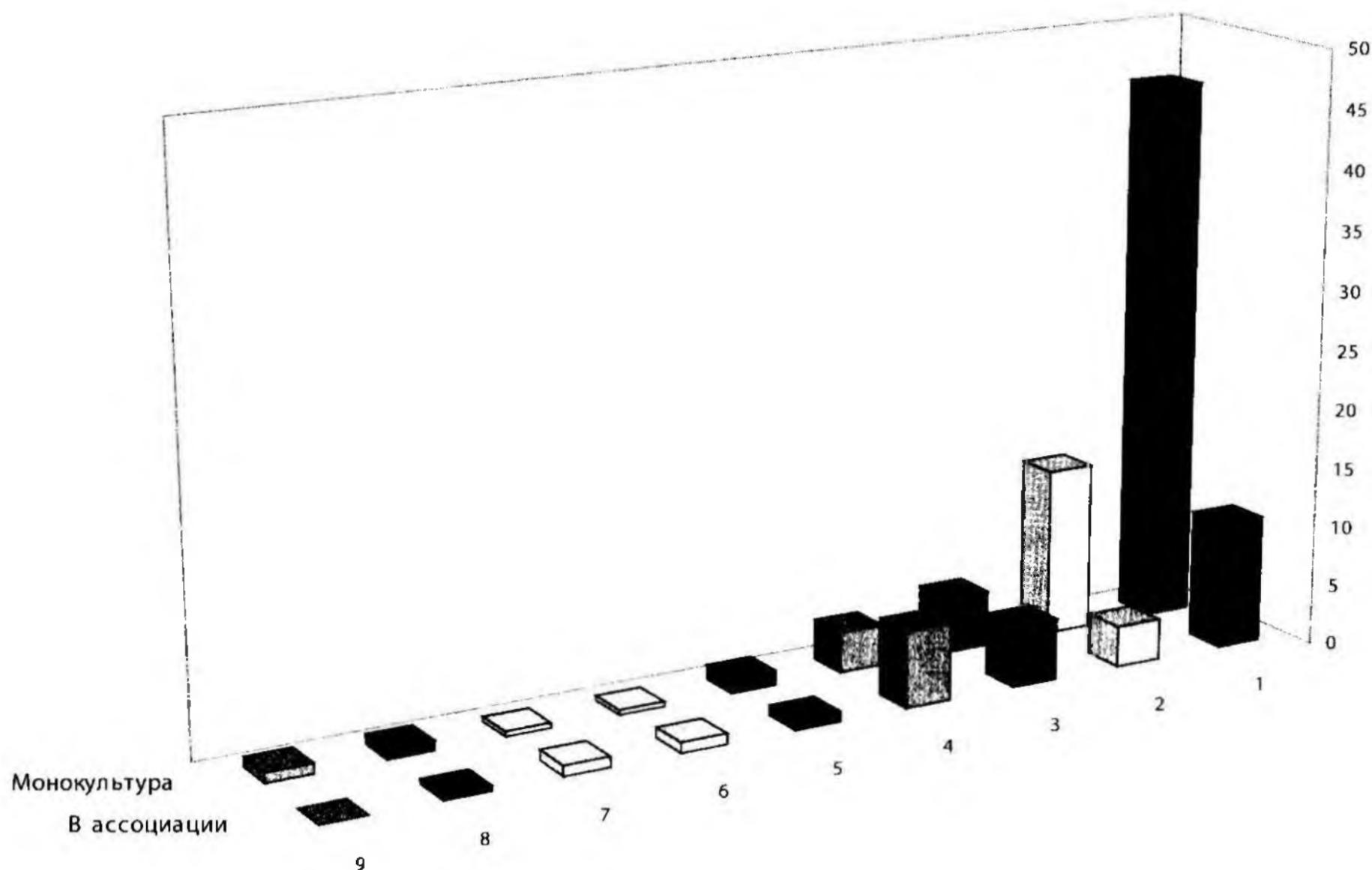
*Вторичный перитонит* — наиболее частая форма осложненной интраабдоминальной инфекции, являющаяся основной причиной абдоминального сепсиса у хирургических больных. В 80% случаев причиной вторичного перитонита являются деструктивные поражения органов брюшной полости; в 20% — различные абдоминальные хирургические операции (послеоперационный перитонит).

*Третичный перитонит* или «*перитонит без манифестирующего источника инфекции*» представляет особую проблему, в отношении как диагностики, так и лечения. Эта рецидивирующая и персистирующая форма перитонита развивается при критическом состоянии пациентов, когда у них ослаблены механизмы местной и системной противомикробной защиты. Имеет стертые клинические проявления: характерны гипердинамические нарушения кровообращения, умеренная гипертермия, полиорганная дисфункция, отсутствие четкой локальной симптоматики внутрибрюшной инфекции. При лапаротомии источник перитонита обнаружить не удается. Эффективная антимикроб-

ная терапия при третичном перитоните затруднительна.

Микробиологические исследования выпота при острых заболеваниях органов брюшной полости, сопровождающихся распространенным перитонитом, позволили выявить особенности видового состава микрофлоры (рис.4).

Рисунок 4.  
Характеристика возбудителей перитонита (частота встречаемости в %)  
(Гостищев В.К., 2002).



1 — кишечная палочка, 2 — стафилококки, 3 — стрептококки, 4 — анаэробы, 5 — энтеробактерии, 6 — протей, 7 — синегнойная палочка, 8 — цитробактерии, 9 — клебсиелла

В таблице 36 представлена этиологическая характеристика различных форм перитонита в зависимости от категории больных, а в таблице 37 — более подробно показана этиология наиболее часто встречающейся формы — вторичного перитонита.

Основными возбудителями перитонита являются кишечная палочка и стафилококки, особенно в монокультуре. В микробных ассоциациях кишечная палочка стоит, по-прежнему, на 1-м месте, на 2-м — грамположительная микрофлора, хотя сохраняется и роль стафилококков как в монокультуре, так и в ассоциации. Часто наблюдается сочетание анаэробной и грамотрицательной микрофлоры. Среди грамотрицательной микрофлоры возрастает роль энтеробактерий, протей (преобладание ассоциаций), клебсиелл, цитробактерий, синегнойной палочки (преобладание ассоциаций). В последние годы, благодаря внедрению специальных методов изучения микрофлоры (бактериоскопия, выращивание анаэробов в анаэроостатах), чаще выявляются неклостридиальные анаэробы. Последние бывают самостоятельными возбудителями или паходятся в ассо-

циации с аэробами — грамположительными кокками (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) и бактериями (*Actinomyces*, *Arachile*, *Lactobacillus*), а также грамотрицательными бактериями (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Campilobacter*) и кокками (*Veilonalla*). В этиологии тяжело протекающих форм перитонита значительное место занимают *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Fusobacterium*; важная роль принадлежит *B.fragilis*.

Таблица 36.

Этиологическая структура перитонита (по Sherwood L. Gorbach et al., 1997)

Форма перитонита	Контингент больных	Дети	Взрослые		
			С предшествующим асцитом	Без асцита	На перитонеальном диализе
Первичный перитонит		<i>S.pneumoniae</i> <i>S.pyogenes</i> <i>S.aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>M.tuberculosis</i>	<i>E.coli</i> <i>K.pneumoniae</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>Enterococcus spp.</i>	<i>M.tuberculosis</i> <i>N.gonorrhoeae</i> <i>C.trachomatis</i>	<i>S.aureus</i> <i>S.epidermidis</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Candida spp.</i>
Вторичный перитонит и интраабдоминальный абсцесс		Ассоциации эндогенной флоры: аэробы ( <i>E.coli</i> и другие энтеробактерии, <i>Enterococcus spp.</i> ) и анаэробы ( <i>Bacteroides</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> и <i>Clostridium spp.</i> )			
Третичный перитонит		Коагулазонегативные стафилококки, <i>Candida spp.</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i>			

Анаэробы и аэробы играют неодинаковую роль в течении острого перитонита. Считается, что ранняя смерть наступает при перитоните, обусловленном полиморфными аэробами, а анаэробы ответственны за развитие поздних стадий перитонита и его осложнений (Гостищев с соавт., 2002).

Таблица 37.

Этиологическая структура вторичного перитонита

Возбудитель	Характеристика	Микроорганизмы	
		аэробные	анаэробные
Типичные	Эндогенная микрофлора кишечника — естественный уровень резистентности	<i>E.coli</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Enterococcus spp.</i>	<i>B.fragilis</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Clostridium spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i>
Особые*	Госпитальная микрофлора — высокий уровень резистентности	<i>P.aeruginosa</i> <i>Staphylococcus spp.</i> MR** <i>Acinetobacter spp.</i> Грибы	

Примечание:

\* - послеоперационный период, предшествующие антибиотики широкого спектра;

\*\* - MR метициллинорезистентные.

Определяющим фактором при выборе антибактериального препарата для лечения перитонита является его антимикробная активность в отношении наиболее важных возбудителей перитонита. Условно, на основании приведенных выше данных по этиологической структуре перитонита, «достаточность» спектра активности антибиотика может быть обозначена следующим образом (Яковлев С.В., 2002).

Внебольничный перитонит:

- *E.coli* + анаэробы

Госпитальный (послеоперационный) перитонит:

- *Enterobacteriaceae* + анаэробы

Госпитальный перитонит с предшествующими антибиотиками широкого спектра:

- *Enterobacteriaceae* + *P.aeruginosa* + *Enterococcus spp.* + анаэробы

Приведенные данные свидетельствуют, что адекватный режим антибактериальной терапии перитонита должен обязательно охватывать анаэробные микроорганизмы. В табл. 38 приведена сравнительная активность различных антибактериальных средств против анаэробных бактерий.

Таблица 38.

**Природная активность антибактериальных средств против анаэробных бактерий**

Микроорганизмы	Пенициллины	ЗБЛ	Карбапенемы	Линкозамиды	Метронидазол	Хлорамфеникол
<i>Bacteroides fragilis</i>	+	+++	+++	++	+++	+++
<i>Fusobacterium spp.</i>	+++	+++	+++	++	+++	+++
<i>Prevotella spp.</i>	+	+++	+++	++	+++	+++
<i>Clostridium perfringens</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Clostridium spp.</i>	+++	+++	+++	++	+++	+++
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	+++	+++	+++	+++	++	+++
<i>Actinomyces spp.</i>	+++	+++	+++	+++	+	+++

**Примечание.**

ЗБЛ – защищенные β-лактамы; активность: + – минимальная; ++ – умеренная; +++ – высокая.

Наиболее широким спектром антианаэробной активности, охватывающим практически все этиологически значимые возбудители перитонита, характеризуются карбапенемы и защищенные антипсевдомонадные пенициллины. Хорошие перспективы лечения интраабдоминальных инфекций связаны с защищенным цефалоспорином – цефоперазон/сульбактамом, обладающим активностью против большинства возбудителей, кроме энтерококков. Все цефалоспорины и ранние фторхинолоны не обладают клинически значимой антианаэробной активностью, поэтому требуют комбинированного назначения с метронидазолом или линкозамидами.

Рекомендации по эмпирическому выбору режима антибактериальной терапии распространённого перитонита с учетом его этиологической характеристики (по Страчунс-

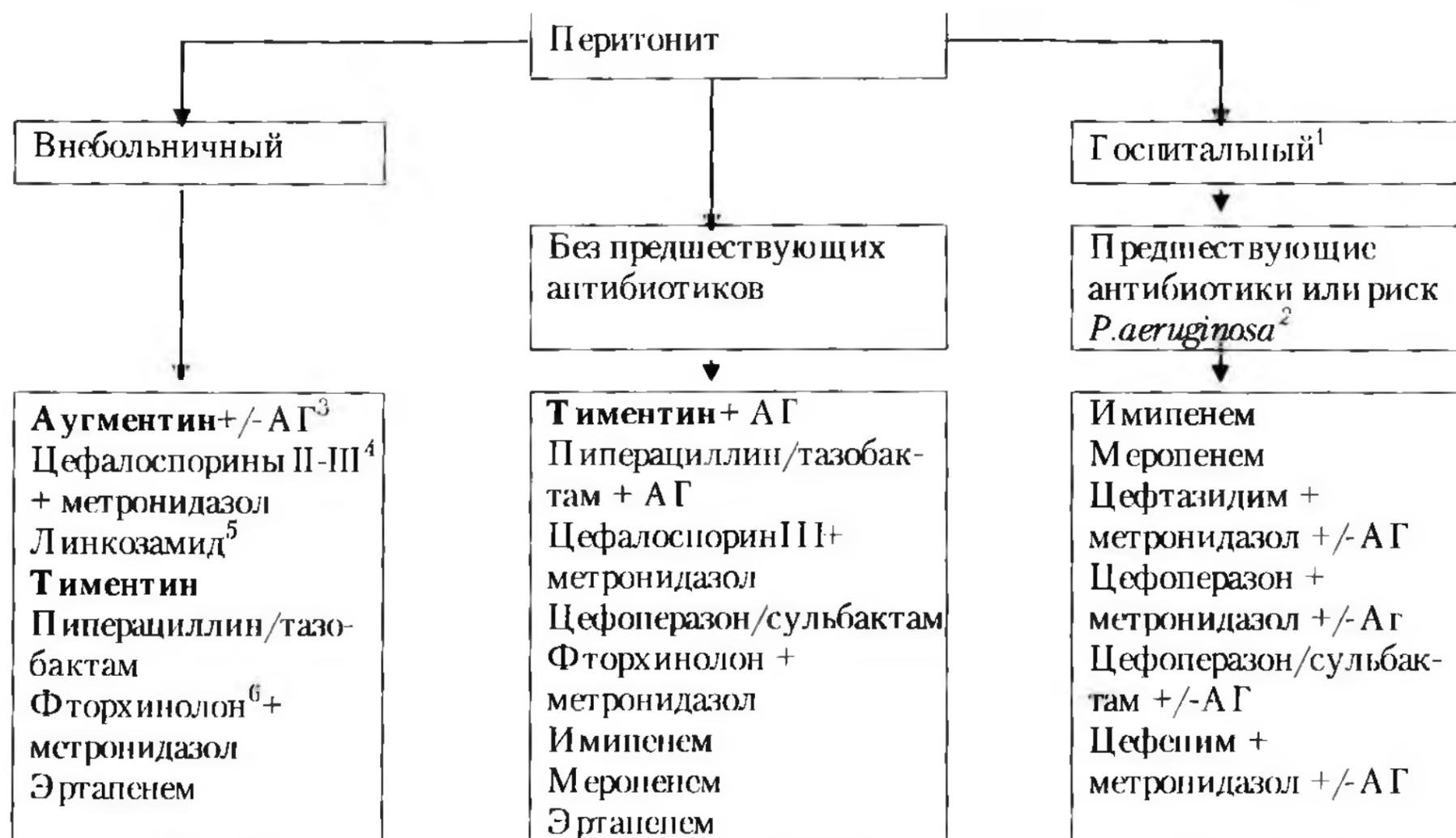
кому Л.С. с соавт., 2002) приведены в табл. 39 и на рис.5 (Яковлев С.В., 2002).

Таблица 39.

**Выбор антимикробных препаратов при распространенном перитоните**

Этиологическая характеристика перитонита	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Первичный перитонит	<b>Зинацеф</b> + аминогликозиды II-III поколений. При выделении грибов рода <i>Candida</i> : флуконазол или амфотерицин В	Аминогликозиды II-III поколений + ванкомицин + метронидазол; цефалоспорины III поколения + аминогликозиды II-III поколений + метронидазол; карбапенемы; <b>Тиментин</b> или ниперациллин/тазобактам; цефепим + метронидазол
Вторичный перитонит (кроме послеоперационного)	Ампициллин + аминогликозиды II-III поколений + метронидазол; аминогликозиды II-III поколений + линкозамиды; цефалоспорины III-IV поколений + метронидазол; <b>Тиментин</b> или ниперациллин/тазобактам; цефоперазон/сульбактам	Карбапенемы; фторхинолоны + метронидазол
Послеоперационный перитонит	Карбапенемы; цефепим + метронидазол; амикацин (или нетилмицин) + метронидазол; <b>Тиментин</b> или ниперациллин/тазобактам; цефоперазон/сульбактам	Фторхинолоны + метронидазол; <b>Тиментин</b> или ниперациллин/тазобактам + аминогликозиды II-III поколений
Третичный перитонит	Карбапенемы; фторхинолоны + аминогликозиды II-III поколений + метронидазол; цефепим + метронидазол; цефоперазон/сульбактам. При выделении MRSA: + гликопептид, линезолид или рифампицин	Азтреонам + линкозамиды

## Выбор антибактериальных препаратов при вторичном перитоните



<sup>1</sup>Строгие рекомендации по выбору антибиотика могут основываться на данных бактериологического мониторинга в медицинском учреждении.

<sup>2</sup>Факторы риска инфекции, вызванной *P.aeruginosa*: антибиотики широкого спектра, длительное нахождение в ОРИТ, лечение глюкокортикоидами или цитостатиками, сахарный диабет.

<sup>3</sup>Аминогликозиды: гентамицин, тобрамицин, петиламицин, амикацин.

<sup>4</sup>Цефалоспорины II поколения: **Зинацеф**; цефалоспорины III поколения: цефотаксим, цефтриаксон, **Фортум**, цефоперазон.

<sup>5</sup>Линкозамиды: линкомицин, клиндамицин. Последний более активен *in vitro*. В последние годы отмечено увеличение устойчивости анаэробных бактерий к линкозамидам.

<sup>6</sup>Фторхинолоны: цiproфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, пефлоксацин; цiproфлоксацин наиболее активен в отношении *P.aeruginosa*, левофлоксацин — в отношении *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*

В настоящее время широко применяется ряд методов антибактериальной терапии при перитоните, включающих местное, внутримышечное и внутривенное введение антибиотиков, инфузию этих препаратов в пупочную вену и лимфатические сосуды, ректальное применение антибиотиков в свечах. При этом необходимо учитывать следующие рекомендации (Гостищев В.К. с соавт., 2002):

1) при отсутствии бактериемии, сепсиса необходима блокада лимфатической системы антибактериальными препаратами, в этом случае эффективным может быть как внутривенное, так и внутриартериальное или эндолимфатическое введение;

2) при обнаружении у больного даже преходящей бактериемии показана длительная катетеризация одного из наиболее крупных магистральных сосудов (подключичная вена, бедренная артерия или аорта) с последующей длительной антибактериальной терапией;

3) при развитии тяжелого перитонита, сопровождающегося распространенным вис-

перитом, т.е. вовлечением в воспалительный процесс 2-3 органов брюшной полости, показана катетеризация одной из артерий брыжейки тонкой кишки для регионарной антибактериальной терапии.

Длительность антибактериальной терапии при перитоните определяется полным регрессом локальной и системной симптоматики воспалительного процесса.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО СЕПСИСА

В настоящее время сепсис является одной из основных причин высокой смертности у хирургических больных (Савельев В.С. с соавт., 1999). Согласно современным концепциям, сепсис может представлять собой нозологическую форму или осложнение тяжелой инфекции. Обязательным компонентом сепсиса является генерализованная воспалительная реакция, возникающая в ответ на клинически или бактериологически доказанную инфекцию. Подтверждением генерализованной воспалительной реакции является наличие двух или более симптомов:

- температура тела выше 38<sup>0</sup>С или ниже 36<sup>0</sup>С;
- тахикардия более 90 уд./мин.;
- тахипноэ более 20 в мин. или снижение парциального давления СО<sub>2</sub> в артериальной крови менее 32 мм рт.ст.;
- число лейкоцитов в периферической крови более 12\*10<sup>9</sup>/л или менее 4\*10<sup>9</sup>/л или число незрелых форм более 10%.

Выделяют стадийность заболевания: сепсис, тяжелый сепсис и септический шок. Основным отличием сепсиса от тяжелого сепсиса является отсутствие органной дисфункции, которые при неэффективном лечении прогрессивно нарастают и сопровождаются декомпенсацией. Результатом декомпенсации функции органов является септический шок, который формально отличается от тяжелого сепсиса гипотензией, однако представляет собой полиорганную недостаточность, в основе которой лежит тяжелое распространенное поражение капилляров и связанные с этим грубые метаболические нарушения.

### Основные возбудители

Основными возбудителями сепсиса являются бактерии, реже сепсис может быть вызван вирусами, риккетсиями, грибами и паразитами. Из грамположительных микроорганизмов наиболее часто сепсис вызывают *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *S.pneumoniae*. Среди грамотрицательных палочек основными являются *E.coli*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*

Локализация очага инфекции позволяет определить спектр наиболее вероятных возбудителей. Так, при сепсисе, обусловленном интраабдоминальной инфекцией, возбудителями чаще являются энтеробактерии, анаэробы и, возможно, энтерококки; при ангиогенном сепсисе — *S.aureus*. При уросепсисе высока вероятность выделения *E.coli*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* У пациентов с иммунодефицитными состояниями значительную роль в этиологии сепсиса играют нозокомиальные штаммы грамотрицательных и грамположительных бактерий (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *K.pneumoniae*, *E.coli*, *Enterobacter spp.*, *S.aureus*) и грибы.

### Выбор антимикробных препаратов

В большинстве случаев антибактериальную терапию при сепсисе начинают эмпирически, не дожидаясь результата микробиологических исследований. Перспективным

подходом является так называемая де-эскалационная терапия, которая проводится в больничном отделении реанимации и интенсивной терапии с высоким риском инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями и пациентам из группы повышенного риска смертности.

При выборе препаратов необходимо принимать во внимание следующие факторы:

- тяжесть состояния пациента;
- место возникновения (внебольничные условия или стационар);
- локализация инфекции;
- состояние иммунного статуса;
- аллергоанамнез;
- функцию почек.

У больных, находящихся в критическом состоянии, основными факторами, способствующими развитию гнойно-септических осложнений, являются, с одной стороны, иммунодепрессия, развившаяся вследствие тяжелого характера травмы, длительности течения заболевания, массивности кровопотери, выраженности гипоксии, большого объема инфузионной терапии, использование методов экстракорпоральной детоксикации, с другой — формирование необычных «входных ворот» инфекции, обусловленное интубацией трахеи, проведением ИВЛ, наложением трахеостомы, катетеризацией магистральных сосудов, использованием катетеров и дренажей, применением эндоскопических методов диагностики и лечения, наличием обширных раневых поверхностей. В связи с этим, при назначении антибактериальной терапии таким пациентам необходимо обязательно учитывать влияние антибиотиков на иммунную систему организма (табл.40).

Таблица 40.

*Влияние антибиотиков на иммунную систему организма (по Ерофееву В.В. и др., 1998)*

Препараты, стимулирующие опсонофагоцитарную систему иммунитета	Препараты нейтрального действия	Препараты, угнетающие опсонофагоцитарную систему иммунитета
Клиндамицин	Цефалоспорины I, III поколения	Левомецетин
Линкомицин	Аминогликозиды	Полимиксин
Эритромицин		Амнициллин
Ципрофлоксацин		Полусинтетические тетрациклины (вибрамицин)
Рифампицин		

При выборе схемы эмпирической антибактериальной терапии учитывают чувствительность наиболее часто встречающихся возбудителей гнойно-септических осложнений (ГСО) к антимикробным препаратом (табл.41). При наиболее тяжелых инфекциях, в том числе и у больных в критическом состоянии, хороший эффект отмечен при использовании комбинированной антибактериальной терапии, которая позволяет повысить активность воздействия на микробные агенты и эффективность лечения при смешанных инфекциях, уменьшить вероятность развития резистентности возбудителей к антибиотикам, предупредить развитие суперинфекции, снизить дозу препаратов и их токсическое влияние (табл.42).

Таблица 41.  
Чувствительность наиболее часто встречающихся возбудителей ГСО  
к антибактериальным препаратам

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	
<i>S.aureus</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>S.epidermidis</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>Streptococcus</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>Pneumococcus</i>	-	-	-	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>Acinetobacter spp.</i>	-	-	-	-	-	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>E.coli</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>Citrobacter spp.</i>	-	-	-	-	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>Klebsiella spp.</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>Enterobacter</i>	-	-	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>Serratia spp.</i>	-	-	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>Proteus indoleneg.</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>Proteus indolepos.</i>	-	-	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>Providencia</i>	-	-	-	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
<i>P.aeruginosa</i>	-	-	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Примечание:

1 – Ампициллин, 2 – Оксациллин, 3 – Карбенициллин, 4 – Цефазолин, 5 – Цефамандол, 6 – Цефотаксим, 7 – Це-фтриаксон, 8 – Фортум, 9 – Цефоперазон, 10 – Пиперациллин, 11 – Мезлоциллин, 12 – Азлоциллин, 13 – Гентамицин, 14 – Тобрамицин, 15 – Амикацин,

16 – Эритромицин, 17 – Клиндамицин, 18 – Ристомидин, 19 – Ванкомицин, 20 – Рифампицин,  
 21 – Хлорамфеникол, 22 – Тетрациклины, 23 – Полимиксин, 24 – Фосфамицин,  
 25 – Офлоксацин, 26 – Пефлоксацин, 27 – Ципрофлоксацин.  
 Антибактериальная активность: \*\*\*\* – более 90%; \*\*\* – 90-70%; \*\* – 70-50%; \* – менее 50%.

Таблица 42.

**Комбинированная антибактериальная терапия при лечении  
 гнойно-септических инфекций**

Возбудители	Комбинации антибактериальных препаратов
<i>Staphylococcus spp.</i>	1. Цефалоспорины I-II поколения + аминогликозиды 2. Рифампицин + фторхинолоны 3. Цефалоспорины I-II поколения + фторхинолоны
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	1. Цефалоспорины II-III поколения + аминогликозиды 2. Уреидопенициллины + аминогликозиды 3. Цефалоспорины II-III поколения + фторхинолоны 4. Фторхинолоны + аминогликозиды 5. Уреидопенициллины + фторхинолоны
Смешанные инфекции (включая анаэробы)	Клиндамицин + аминогликозиды

В табл.43 приведены рекомендации по эмпирической терапии сепсиса при установленном первичном очаге инфекции, а в табл. 44 и на рис.6 – программа эмпирической терапии сепсиса неустановленной этиологии.

Таблица 43.

**Эмпирическая терапия сепсиса при установленном первичном очаге инфекции  
 (Яковлев С.В., 1997)**

Причина инфекции	Доминирующие микроорганизмы	Средства I ряда	Альтернативные препараты
Интраабдоминальный	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococci</i> , Анаэробы	Имипенем или меропенем или ПИП/ТАЗ	1. АСПен + АГю 2. Фторхинолон + клиндамицин (метронидазол). 3. Цефалоспорины III поколения + клиндамицин. 4. АМП/СБ + АГ.
Послеродовой	<i>Enterobacteriaceae</i> , β-гемолитический стрептококк, анаэробы	Имипенем или меропенем или ПИП/ТАЗ	1. АГ + клиндамицин. 2. Фторхинолон + клиндамицин (метронидазол). 3. Цефалоспорины III поколения + метронидазол. 4. Цефокситин + АГ. 5. АМП/СБ + АГ.
Уросепсис	<i>Enterobacteriaceae</i> , Реже – <i>Enterococci</i>	Ципрофлоксацин	1. Фторхинолон 2. Цефалоспорины III поколения 3. АСПен + АГ. 4. Азтросонам АГ. 5. Меропенем 6. Имипенем

После спленэктомии	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>N.meningitidis</i>	Цефотаксим или цефтриаксон	1. АМП/СБ 2. АМО/КК. 3. Цефуроксим
Одонтогенный	<i>Streptococci</i> , <i>Staphylococci</i> , Анаэробы полости рта	Клиндамицин	1. Ванкомицин. 2. Цефалоспорины I поколения (или оксациллин) + метронидазол 3. АМП/СБ или АМО/КК
При термическом поражении	<i>S.aureus</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Ципрофлоксацин или офлоксацин ( $\pm$ АГ)	1. <b>Фортум</b> + ванкомицин (или оксациллин) 2. АСПен + АГ. 3. Азтреонам + ванкомицин. 4. Оксациллин + АГ. 5. Имипенем или меропенем
При внутривенном катетере	<i>S.aureus</i> , <i>S.epidermidis</i>	Ванкомицин	1. Оксациллин + АГ. 2. Цефалоспорины I поколения (или клиндамицин) + АГ ( $\pm$ рифампицин)
Эндокардит	<i>S.viridans</i> , <i>Streptococci</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Enterococci</i>	Пенициллин G (20-30 млн ЕД) + гентамицин	1. Ванкомицин. 2. Оксациллин + гентамицин + ампициллин

**Примечание:**

АГ — аминогликозиды, АМО/КК — амоксициллин/клавулановая кислота, АМП/СБ — ампициллин/сульбактам, АСПен — антисинегнойные пенициллины, ПИП/ТАЗ — пиперациллин/тазобактам.

Таблица 44.

**Эмпирическая терапия сепсиса неустановленной этиологии (Яковлев С.В., 1997)**

Сепсис	Микроорганизмы	Препараты I-го ряда	Альтернативные средства
Обычные отделения	Грамположительные и грамотрицательные аэробные микроорганизмы	Цефалоспорины III поколения	1. Цефалоспорины II + АГ; 2. Фторхинолоны; 3. Имипенем; 4. Меропенем; 5. Оксациллин + АГ.
Резанимация	Грамположительные и грамотрицательные аэробные микроорганизмы <i>P.aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин 400 мг 2-3 раза в день или Фортум™ 1г 3 раза в день	1. АГ + Цефалоспорины III поколения; 2. АСПен + АГ; 3. ПИП/ТАЗ + АГ; 4. Офлоксацин + АГ; 5. Меропенем; 6. Имипенем

Критериями эффективности проводимой терапии считают:

- элиминацию возбудителя из очага или из крови при предшествующей бактериемии;
- снижение количества микроорганизмов в ране;
- снижение степени бактериурии;

- снижение степени обсемененности бактериальных смывов и мокроты;
- исчезновение микробных ассоциаций при сохранении одного возбудителя, чувствительного к различным антибиотикам;
- снижение температуры тела;
- положительные сдвиги в гемо- и урограмме, ослабление выраженности или полное исчезновение симптомов воспаления со стороны легких: исчезновение или уменьшение хрипов, ослабленного дыхания при аускультации, улучшение рентгенологической картины, снижение FiO<sub>2</sub> до 0,21 у больных, находящихся на ИВЛ и при этом сохраняющейся синхронизации дыхательным аппаратом.

При клинической эффективности антибактериальную терапию продолжают проводить стартовыми препаратами. При отсутствии клинического эффекта в течение 48-72ч антимикробный препарат необходимо заменить с учетом результатов микробиологического исследования или, если таких не имеется, на препараты, перекрывающие пробелы в активности стартовых антимикробных препаратов, принимая во внимание возможную резистентность возбудителей.

При сепсисе антимикробные препараты необходимо вводить только внутривенно, подбирая максимальные дозы и режимы дозирования по уровню клиренса креатинина. Ограничением к применению препаратов для приема внутрь и внутримышечного введения являются возможные нарушения абсорбции в ЖКТ и нарушения микроциркуляции и лимфотока в мышцах.

Длительность антибактериальной терапии определяется индивидуально. Необходимо добиться устойчивого регресса воспалительных изменений в первичном инфекционном очаге, доказать исчезновение бактериемии и отсутствие новых инфекционных очагов, купировать реакцию системного воспаления. Но даже при очень быстром улучшении самочувствия и получении необходимой позитивной клинико-лабораторной динамики длительность терапии должна составлять не менее 10-14 дней. Как правило, более длительная антибактериальная терапия требуется при стафилококковом сепсисе с бактериемией (особенно вызванном MRSA) и локализации септического очага в костях, эндокарде и легких. Пациентам с иммунодефицитом антибиотики всегда применяют дольше, чем пациентам с нормальным иммунным статусом. Отмену антибиотиком можно проводить через 4-7 дней после нормализации температуры тела и устранения очага инфекции как источника бактериемии.

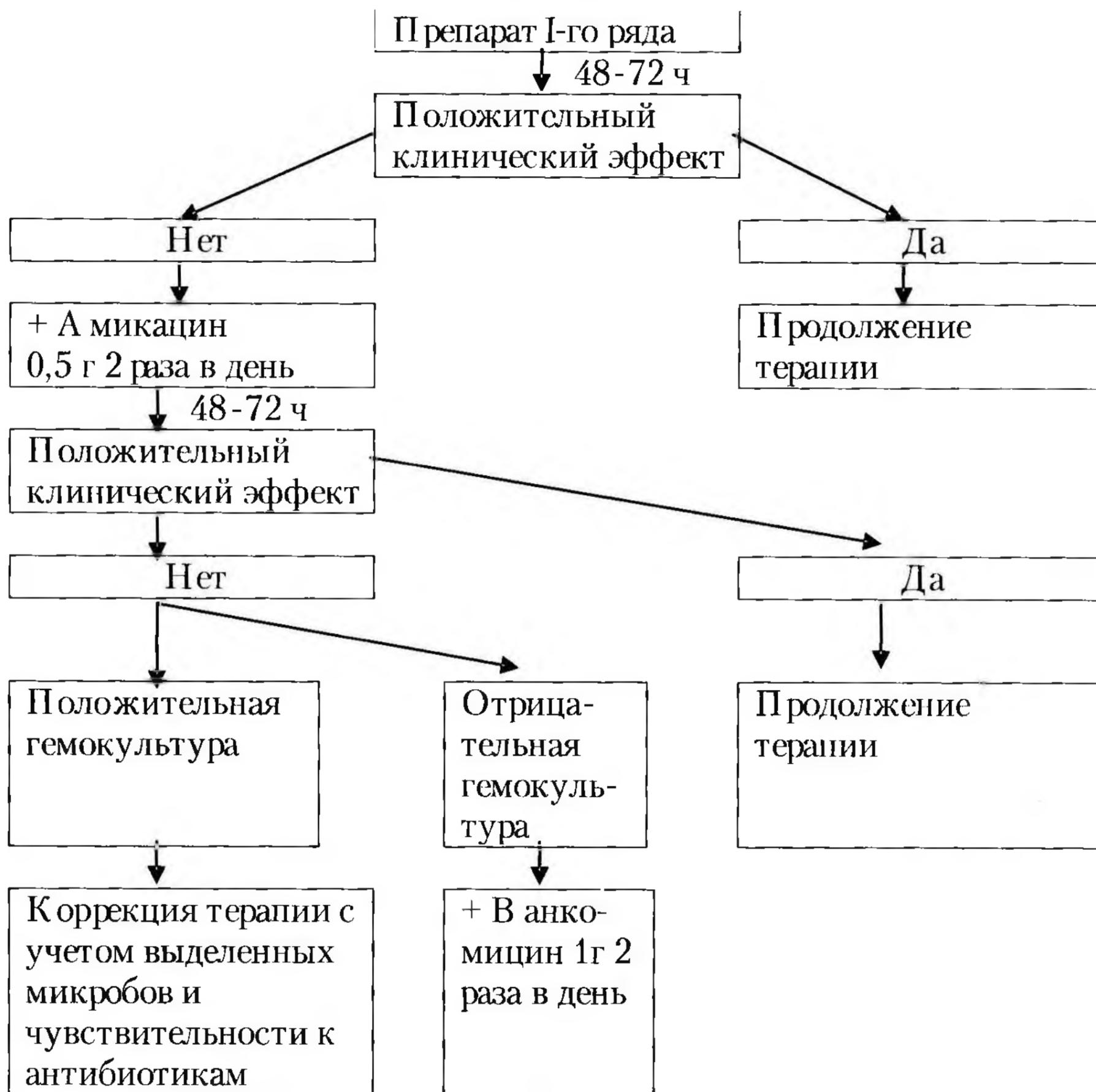
## АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Одной из причин недостаточной эффективности проводимой антибиотикотерапии является нечувствительность некоторых возбудителей к большинству из известных на сегодняшний день антимикробных препаратов. В качестве примера можно привести такие микроорганизмы, как бактерии рода *Enterococcus*, присутствие которых среди возбудителей интраабдоминальных инфекций достоверно повышает риск неудачи лечения (Сидоренко С.В., 2002) и которые обладают множественной устойчивостью к пенициллинам, аминогликозидам, фторхинолонам и гликопептидам; а также бактерии рода *Pseudomonas* — один из основных возбудителей нозокомиальных инфекций и первичных грамотрицательных бактериемий, обладающий ассоциированной устойчивостью к цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам и иногда карбапенемам.

Как показывают исследования, резистентность микробов к антибиотикам может быть как природной, так и приобретенной. Истинная природная устойчивость характе-

ризуется 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.

Рисунок 6.  
Программа эмпирической терапии сепсиса неустановленной этиологии  
(Яковлев С.В., 1997)



Что же касается приобретенной устойчивости, то различают пять основных механизмов ее формирования:

- 1) деструкция (разрушение) или инактивация (модификация) антибиотика;
- 2) изменение мишени действия антибиотика;
- 3) понижение проницаемости клеточной стенки или блокада механизмов транспор-

тировки антибиотика внутрь бактериальной клетки;

4) активное выведение антибиотика из микробной клетки;

5) приобретение нового метаболического пути взамен того, который подавляется антибиотиком.

С клинической точки зрения, наиболее важным из них является первый путь, т.е. способность микроорганизмов синтезировать ферменты, которые разрушают антибиотики. Именно этот механизм чаще всего обуславливает развитие резистентности к  $\beta$ -лактамным антибиотикам, нашедшим широчайшее клиническое применение. В табл.45 показаны основные возбудители инфекций, вырабатывающие  $\beta$ -лактамазы и их чувствительность к антибиотикам.

Таблица 45.

**Возбудители инфекций: выработка  $\beta$ -лактамаз и чувствительность к  $\beta$ -лактамным антибиотикам (Березняков И.Г., 2001)**

Антибиотики	Плазмидные $\beta$ -лактамазы			Хромосомные $\beta$ -лактамазы		
	Класса А стафилококков	Широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Класса А грамотрицательных бактерий	Класса С грамотрицательных бактерий	Класса В грамотрицательных бактерий
	<i>S.aureus</i>	<i>E.coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>E.coli</i> , <i>Proteus spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>P.vulgaris</i>	<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Morganella spp.</i> , <i>Providencia spp.</i>	<i>S.maltophilia</i>
Пенициллин	*	*	*	*	*	*
Ампициллин	*	*	*	*	*	*
Цефалоспорины I поколения		*	*	*	*	*
Цефалоспорины II поколения			*	*	*	*
Цефалоспорины III поколения			*		*	*
Цефалоспорины IV поколения			*			*
Ампициллин/сульбактам					*	*
Карбапенемы						*

**Примечание:**

\* — антибиотик разрушается соответствующим ферментом

Как видно из таблицы, выработка  $\beta$ -лактамаз может контролироваться у микроорганизмов либо плазмидными генами (внехромосомными генетическими элементами, легко передающимися от одной бактерии к другой), либо хромосомными генами. Причем  $\beta$ -лактамазы различных бактерий отличаются широтой спектра, т.е. количеством антибиотиков, которые они разрушают. Сходный механизм лежит и в основе устойчивости бактерий к аминогликозидам: многие микроорганизмы вырабатывают ферменты, модифицирующие молекулу аминогликозида, которая теряет в свою очередь способность связываться с рибосомами и подавлять синтез белка.

В настоящее время характерна высокая частота распространения устойчивости среди грамотрицательных бактерий к гентамицину и тобрамицину, что, вероятно, связано с необоснованно широким применением гентамицина. Частота устойчивости к нетилмицину, как правило, несколько ниже. Устойчивость к амикацину встречается достаточно редко.

Ниже коротко суммированы данные о наиболее распространенных механизмах резистентности среди основных клинически значимых микроорганизмов.

Возбудители внебольничных инфекций:

- *Staphylococcus spp.* — устойчивость к природным и полусинтетическим пенициллинам, связанная с продукцией  $\beta$ -лактамаз.
- *S.pneumoniae* — устойчивость различного уровня к пенициллину (часть штаммов устойчива к цефалоспорином III поколения), связана с модификацией пенициллинсвязывающих белков бактерий; высокая частота ассоциированной устойчивости к макролидам, тетрациклинам, котримоксазолу.
- *E.coli* — при внебольничных инфекциях мочевыводящих путей - возможна устойчивость к ампициллину, ко-тримоксазолу, гентамицину.

Возбудители госпитальных инфекций:

- *Enterobacteriaceae* — продукция БЛРС (чаще всего среди *Klebsiella spp.*), обуславливающая клиническую неэффективность среди всех цефалоспоринов; очень высокая частота ассоциированной устойчивости к гентамицину/тобрамицину; в некоторых учреждениях тенденция к росту ассоциированной резистентности к фторхинолонам, амикацину.
- *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *S.maltophilia* — ассоциированная устойчивость к цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам, иногда карбапенемам.
- *Enterococcus spp.* — ассоциированная устойчивость к пенициллинам, высокого уровня устойчивость к аминогликозидам, фторхинолонам и гликопептидам.
- *Staphylococcus spp.* (метициллинорезистентные — MRSA и MRSE) — ассоциированная устойчивость к макролидам, аминогликозидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу и фторхинолонам.

Сложность и многообразие механизмов устойчивости бактерий к антибиотикам стимулировали выработку различных мер по ограничению распространения и преодолению резистентности. К перспективным методам преодоления резистентности можно отнести следующие (Березняков И.Г., 2001):

- 1) защита известных антибиотиков от разрушения ферментами бактерий или от удаления из клетки посредством мембранных насосов;
  - 2) применение комбинаций антибиотиков;
  - 3) проведение целевой и узконаправленной антибактериальной терапии;
  - 4) применение иных антибиотиков выбранной группы;
  - 5) синтез новых соединений, относящихся к известным классам антибиотиков;
  - 6) поиск принципиально новых классов антибактериальных препаратов.
- Эффективность защиты известных антибиотиков от разрушения ферментами бакте-

рий можно проиллюстрировать на примере  $\beta$ -лактамов. В настоящее время существует пять ингибиторозащищенных пенициллинов и цефалоспоринов с ингибиторами бактериальных  $\beta$ -лактамаз:

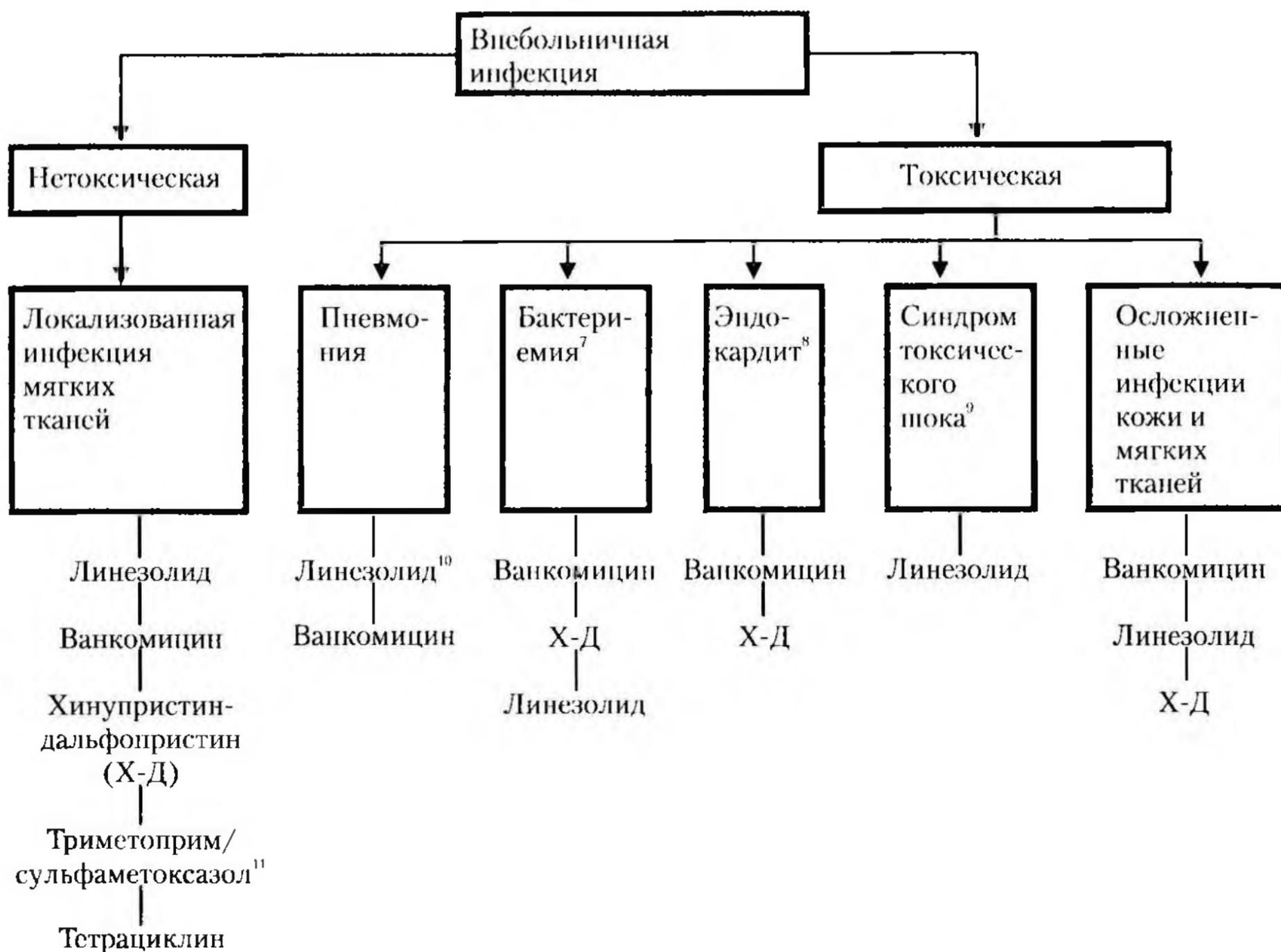
- ампициллин с сульбактамом (амписульбин, уназин),
- амоксициллин с клавулановой кислотой (аугментин),
- пиперациллин с тазобактамом (тазоцин),
- цефоперазон с сульбактамом,
- тикарциллин с клавулановой кислотой (Тиментин).

Как видно из табл.45, в настоящее время ампициллин разрушается всеми видами  $\beta$ -лактамаз; при этом комбинированный препарат не только сохраняет ампициллин для клиники, но и значительно расширяет спектр его активности. Собственный антибактериальной активностью сульбактам практически не обладает, но он ингибирует выработку  $\beta$ -лактамаз микроорганизмами и тем самым препятствует разрушению ампициллина. Кроме обычных  $\beta$ -лактамаз, сульбактам связывает и  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра действия, что дает ампициллину/сульбактаму преимущества перед цефалоспорины I-III поколения.

Принцип проведения целевой и узконаправленной антибактериальной терапии можно проиллюстрировать на примере схемы лечения внебольничной инфекции, предположительно вызванной MRSA, представленной на рис.7 (Стивенс Д.Л., 2004).

Рисунок 7.

**Лечение внебольничной инфекции, предположительно вызванной MRSA**



<sup>7</sup>Эффективность линезолида и ванкомицина была эквивалентной при бактериемии, вызванной MRSA;

<sup>8</sup>необходимо больше данных; большинство врачей отдаст предпочтение бактерицидным препаратам, таким как ванкомицин, хинопристин-дальфопристин или даптомицин;

<sup>9</sup>клинические данные отсутствуют;

<sup>10</sup>линезолид создает очень высокие концентрации в альвеолярном пространстве;

<sup>11</sup>многие штаммы MRSA сохраняют чувствительность, но в каждом случае необходимо лабораторное подтверждение ее.

Таким образом, в настоящее время медицина располагает широким выбором самых различных антибактериальных препаратов, применяемых и для профилактики, и для лечения хирургической инфекции; и несмотря на развитие устойчивости микроорганизмов к некоторым из антибиотиков, соблюдение правил назначения противомикробных препаратов и использования вышеперечисленных методов преодоления резистентности будет способствовать повышению клинической эффективности проводимого лечения.

## АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА АНТИБИОТИКИ

Проблеме аллергии на антибактериальные препараты (АП) в настоящее время практические врачи не уделяют достаточно внимания. Это связано с появлением широкого спектра АП, что дает возможность подобрать адекватную замену препарату, вызвавшему аллергию. Однако, из всех лекарственных средств наиболее часто (до 80% всех реакций) развитие аллергических реакций (АР) вызывают АП.

### Классификация аллергических реакций по механизму развития (Gell и Coombs)

Тип реакции	Описание	Антитела	Клетки	Другие факторы	Клинические проявления
I	IgE-опосредованная (анафилактическая, Реагиновая)	IgE	Мастоциты, базофилы	—	Крапивница, анафилаксия, отек Квинке, бронхоспазм и др.
II	Цитотоксическая (цитолитическая)	IgG, IgM	НК, нейтрофилы, моноциты/макрофаги	Комплемент	Гемолитическая анемия, цитопени, нефрит
III	Иммунокомплексная	Комплекс антиген-антитело (IgG, IgM)	—	Комплемент	Сывороточноподобный синдром, лекарственная лихорадка
IV	Клеточно-опосредованная		Т-лимфоциты	—	Контактный дерматит

**Классификация аллергических реакций во времени развития**  
(В.В. Levine, 1996)

Тип реакции	Время развития, ч.	Клинические проявления	Примечания
Немедленная	0-1	Анафилаксия, крапивница/отек Квинке, отек гортани, гипотензия	Часто обусловлены уже существующими IgE. При аллергии на пенициллин часто вызываются сенсibilизацией к минорным детерминантам
Ускоренная	1-72	Крапивница/отек Квинке, отек гортани, ларингоспазм	Часто обусловлены вновь синтезированными IgE. При аллергии на пенициллин часто вызываются сенсibilизацией к главной детерминанте
Поздняя	> 72	Кореподобная сыпь, интерстициальный нефрит, гемолитическая анемия, нейтропения, тромбопения, сывороточноподобный синдром, лекарственная лихорадка, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит	Как правило, механизм развития не связан с IgE.

**Диагностика аллергических реакций на антибиотики**

Диагностика АР на антибиотики включает выявление клинической картины, изучение аллергологического анамнеза, а также применение кожных аллергологических (КАП) и провокационных проб (ПП). Лабораторная диагностика является недостаточно надежной.

**Кожные аллергологические пробы**

Проведение КАП основано на том, что чувствительность развивается не к нативной молекуле антибиотика, а к комплексам продуктов биотрансформации препарата с белками плазмы. Так как применение нативного антибиотика в качестве антигена чаще всего не является результативным, следует использовать аллергены, созданные на основе метаболитов АП.

**Показания и противопоказания**

**к проведению кожных аллергологических проб с пенициллином**

(А. Saxon, 1987)

*Показаны:*

- При необходимости применения пенициллина у пациентов с возможной аллергией к нему.
- При отсутствии альтернативы пенициллину.
- Если при замене пенициллина снижается бактерицидность, увеличивается стои-

мость, требуется госпитализация, возникают трудности с введением или повышается токсичность препарата.

*Не показаны:*

- При IgE-независимом механизме реакций (лекарственная лихорадка, сывороточноподобный синдром, лекарственные цитопении, интерстициальный нефрит или макулопапулезные высыпания).
- Для получения информации «на будущее».

*Противопоказаны:*

- Если в анамнезе есть указания на синдромы Стивенса - Джонсона или Лайелла.

*Ограничения:*

- Информацию, полученную при постановке КАП, нужно использовать в течении 72 ч.
- КАП следует проводить повторно перед каждым использованием пенициллина.
- Аллергены, применяемые при КАП, теоретически могут вызывать сенсibilизацию.
- Сами КАП могут быть причиной развития АР.

#### **Кожные аллергические пробы с β-лактамами антибиотиками** (J.A. Anderson, 1992)

Аллерген для постановки КАП	Путь введения	Разведение	Доза
Главная детерминанта (пенициллоилполилизин)	Прик-тест	Не разводится	1 капля
	Внутрикожный тест	Не разводится	0,02 мл
Бензилпенициллина калиевая соль (свежеприготовленная и недельной давности)	Прик-тест	10 000 МЕ/мл	1 капля
	Внутрикожный тест	10 000 МЕ/мл	0,02 мл
Смесь минорных детерминант	Прик-тест	10 <sup>-2</sup> моль/л	1 капля
	Внутрикожный тест	10 <sup>-2</sup> моль/л	0,02 мл
Другие пенициллины или цефалоспорины	Прик-тест	0,05; 0,1; 0,5; 1 мг/л (серийный тест)	По 1 капле
	Внутрикожный тест	0,05; 0,1; 0,5; 1 мг/л (серийный тест)	По 0,02 мл
Положительный контроль – гистамин	Прик-тест	1 мг/мл	По 1 капле
	Внутрикожный тест		По 0,02 мл
Отрицательный контроль 0,9% р-р NaCl	Прик-тест	0,9% (рН 7,2-7,4)	По 1 капле
	Внутрикожный тест		По 0,02 мл

#### **Последовательность проведения проб:**

1. Постановка скарификационного или прик-теста.
2. Учет результатов через 15 мин: если результат отрицательный (волдырь <3 мм) - постановка внутрикожного теста.
3. Постановка внутрикожного теста – вводят 0,02 мл аллергена, учет результатов через 20 мин.

#### **Интерпретация результатов:**

Оценку результатов проводят в том случае, если реакция на отрицательный контроль отсутствует, а на положительный — положительная.

*Положительный результат:* волдырь > 3 мм в диаметре и эритема на любой аллерген;

*Отрицательный результат:* реакция на аллерген такая же, как и на отрицательный тест-контроль;

*Неопределенный:* все другие результаты.

### **Провокационные пробы**

ПП назначают, если невозможно заменить антибиотик, вызвавший АР; перед их проведением пациента необходимо проинформировать о риске и получить его согласие. ПП противопоказаны, если пациент ранее перенес синдром Стивенса — Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. Поскольку применение ПП является потенциально опасным для жизни, при их проведении необходимо соблюдать такие условия: процедуру должен выполнять опытный специалист; ПП следует проводить только в тех лечебных учреждениях, где возможно оказание неотложной медицинской помощи в условиях реанимационного отделения.

Начальная доза раствора для постановки ПП составляет 1% от разовой терапевтической. Затем при отсутствии проявлений АР повторно назначают АП с интервалом 15 мин — при парентеральном введении или 60 мин — при пероральном приеме. При каждом повторном приеме лекарственного средства дозу следует увеличивать в 10 раз до тех пор, пока она не достигнет терапевтической. У больных с тяжелыми анафилактическими реакциями в анамнезе (в течении последнего года) проводить ПП необходимо, начиная с 0,1% от разовой терапевтической дозы. Постановка ПП имеет преимущества перед использованием полной дозы препарата, так как она значительно безопаснее. Также ПП являются методом выбора в диагностике псевдоаллергических реакций.

### **Ведение больных с аллергией на антибиотики**

#### **Ведение больных с анафилактическими реакциями**

(рекомендации American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology, 1998)

1. Установление диагноза анафилактической реакции.
2. Укладывание пациента в положение лежа с приподнятыми нижними конечностями.
3. Мониторинг жизненно важных функций (пульс, АД, ЧДД) каждые 2 - 5 мин.
4. Введение 0,1% р - ра адреналина в/м. Доза для взрослых — 0,01 мл/кг (максимум 0,2 - 0,5 мл) каждые 10-15 мин, для детей — 0,01 л/кг.
5. Поступление кислорода (8-10 л/мин) с помощью носовых катетеров; у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом его концентрация должна быть снижена.
6. Парентерально блокаторы H1 - рецепторов: взрослым — 25 - 50 мг дифенгидрамина, детям — 1 - 2 мг/кг.
7. Если анафилаксия вызвана инъекцией препарата — ввести 0,15-0,3 мл 0,1% р - ра адреналина вместо инъекции.
8. При артериальной гипотензии или бронхоспазме — транспортировать в отделение интенсивной терапии.
9. Купирование артериальной гипотензии в/в введением солевых и коллоидных

растворов и применением вазопрессоров (допамин).

10. Купирование бронхоспазма: предпочтительно использовать  $\beta_2$  - антагонисты; возможно применение аминофиллина 5-6 мг/кг в виде 20-минутной в/в инфузии.

11. В/в гидрокортизон – 5 мг/кг или другие глюкокортикоиды в эквивалентных дозах (в легких случаях – 20 мг преднизолона перорально). Введение можно повторять через каждые 6 ч.

12. У пациентов, получающих до развития анафилаксии  $\beta$  - адреноблокаторы, возможно развитие резистентности на введение адреналина. Им показан глюкагон 1 мг/кг в/в болюсно. При необходимости – длительная инфузия глюкагона 1-5 мг в час.

13. У пациентов, получающих  $\beta$  - адреноблокаторы, в случае неэффективности применения адреналина, глюкагона, инфузионной терапии, возможно назначение изопротеренола в дозе 1 мг в виде в/в капельного введения со скоростью 0,1 мкг/кг в минуту. Однако изопротеренол может усиливать угнетение сократительной способности миокарда, вызванной  $\beta$  - адреноблокаторами, обуславливать развитие аритмии и ишемии миокарда.

**Схема ведения больных с аллергией на пенициллины в анамнезе**  
(R.D. deShazo, 1997)



### **Десенсибилизация к $\beta$ - лактамам.**

В ситуациях, когда нельзя избежать назначения  $\beta$  - лактамов, следует проводить десенсибилизацию к  $\beta$  - лактамам, которая значительно снижает риск развития анафилактических реакций.

#### **Инфекции, при которых адекватная замена $\beta$ - лактамных антибиотиков невозможна (M.E. Weiss, 1995)**

- Бактериальный эндокардит, вызванный энтерококками.
- Абсцесс мозга.
- Бактериальный менингит.
- Большинство инфекций, вызванных стафилококками или синегнойной палочкой (остеомиелит или сепсис).
- Листериоз.
- Нейросифилис, сифилис у беременных.

Десенсибилизацию необходимо проводить только в отделении интенсивной терапии. Перед выполнением процедуры следует отменить  $\beta$  - адреноблокаторы, включая глазные капли, а пациентам с бронхиальной астмой — назначить адекватную базисную терапию. В течение всей процедуры обязательно проводить мониторинг ЭКГ. Во время десенсибилизации не следует применять блокаторы H<sub>1</sub> - рецепторов и глюкокортикоиды, так как эти препараты могут маскировать развитие аллергии.

Различают схемы для проведения пероральной и парентеральной десенсибилизации. Предпочтение необходимо отдавать пероральной десенсибилизации, так как она реже вызывает анафилаксию.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрейчин М.А. Холемиа и бактериальная флора в патогенезе и клинике вирусного гепатита и холецистита: Автореф. дис. ...д-ра мед наук. — К., 1979. 44 с.
2. Андрейчин М.А. Антимикробные свойства желчи и желчных кислот // Антибиотики. — 1980. — Т.25, №12. — С.936-939.
3. Андрейчин М.А. Микрофлора желчи при воспалительных заболеваниях печени и желчных путей // Врачеб. дело. — 1984. — №5. — С.4-9.
4. Арикьянц М.С., Тышко А.Г. Роль неклостридиальных анаэробных микроорганизмов в этиологии и патогенезе осложненных форм острого холецистита // Клин.хирургия. — 1986. — №9. — С.20-22.
5. Арикьянц М.С., Макеев А.Ф., Шор-Чудновский М.Е., Ириарте Д. Современные принципы антибактериальной терапии при хирургическом лечении холангита // Клин.хирургия. — 1986. — №9. — С.46-48.
6. Арикьянц М.С., Тышко А.Г., Захараш М.П. и др. Диагностика, профилактика и лечение неклостридиальной анаэробной инфекции печени и желчных путей: Метод. рекомендации. — К., 1987. — 24 с.
7. Ахаладзе Г.Г. Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения // Consilium-medicum. — 2003. — Т.5, №4.
8. Белобородова Н.В., Богданов М.Б., Черненко Т.В. Алгоритмы антибиотикотерапии. — М., 1999. — 146 с.
9. Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н. Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса // Анест. и реаниматология. — 2000. — №1. — С.59-65.
10. Березняков И.Г. Оптимизация антимикробной терапии // Клин. антибиотикотерапия. — 1992. — №2. — С.15-28.
11. Березняков И.Г., Страшный В.В. Антибактериальные средства: стратегия клинического применения. — Х.: Константа, 1997. — 200 с.
12. Березняков И.Г. Резистентность к антибиотикам: причины, механизмы, пути преодоления // Клин. антибиотикотерапия. — 2001. — №4 (12).
13. Березняков И.Г. Амписульбин: взгляд с позиций сегодняшнего дня // Клин. антибиотикотерапия. — 2001. — №5-6 (13-14).
14. Березняков И.Г. Принципы разумного применения антибиотиков // Клин. антибиотикотер. — 2004. — №1 (27). — С.5-13.
15. Богомолова Н.С., Цацаниди К.Н., Шервашидзе Г.Г. и др. Антибактериальная терапия острого гнойного холангита // Хирургия. — 1987. — №2. — С.58-63.
16. Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н. Внутрибольничные инфекции и их профилактика: взгляд хирурга // Consilium-medicum. — 2002. — Т.4, №6.
17. Буянов В.М., Перминова Г.И., Шестаков Н.Ю. Особенности хирургической тактики при остром холецистите у больных пожилого и старческого возраста // Клин. хирургия. — 1985. — №9. — С.14-18.
18. Буянов В.М., Родоман Г.В., Ордуян С.Л. Бактериохолия и антибиотикопрофилактика послеоперационных гнойно-септических осложнений у больных с воспалительными заболеваниями желчевыводящих путей // Клин. хирургия. — 1990. — №1. —

С.55-60.

19. Бысов Е.В., Абеуов М.Е. Рациональная химиотерапия. — 1992. — Т.37, №6. — С.21-24.

20. Бюллетень Української асоціації за доцільне використання антибіотиків. — 1999. - №1.

21. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Цыденжапов Е.Ц., Брюхов А.Н. Антибиотикопрофилактика и терапия при панкреонекрозе // Consilium-medicum. — 1999. — Т.1, №2.

22. Горшевикова Э.В. О роли микробиологических исследований в рациональном использовании антибиотиков // Клин. антибиотикотер. — 2000. - №2 (4). — С.11-15.

23. Горшевикова Э.В. Микробиологические аспекты применения фторхинолонов в хирургии // Кліп. хірургія. — 2001. - №2. — С.43-46.

24. Гостицев В.К. Перитонит. — М.:ГЭОТАР-МЕД. — 2002. — 240 с.

25. Доценко Н.Я. Классификация антибиотиков // Вісник СДУ. — Серія Медицина. — 2001. - №12 (33). — С.148-153.

26. Доценко Н.Я., Сапа Ю.С., Крайдашенко О.В., Лацинская С.А. Рациональная антибиотикотерапия. — Запорожье: Типография «Лана», 2003. — 162 с.

27. Егиев В.Н., Макаров В.Н., Шихатов П.И. Антибактериальная терапия острого панкреатита // Советская медицина. — 1991. - №1. — С.29-32.

28. Ерофеев В.В., Лирцман И.В., Поликарпова С.В. Антибактериальная терапия при гнойно-септических осложнениях у больных в отделениях реанимации // Хирургия. - 1998. - №12. — С.48-52.

29. Кубышкин В.А., Клышин А.Б., Шматов В.А. Гнойно-септические осложнения острого панкреатита // Вести. хир. — 1987. - №9. — С.131-135.

30. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. — М., 1981.

31. Леванов А.В., Буш В., Шуркалин Б.К. и др. Применение ципрофлоксацина и других антимикробных препаратов при лечении распространенного перитонита // Антибиотики и химиотерапия. — 1992. — Т.37, №12. — С.46-49.

32. Мамчич В.И., Паламарчук В.И., Тарахонич А.И. Острый панкреатит: проблема организации лечебно-диагностического процесса // Актуальні проблеми панкреатопатобілярної та судинної хірургії: Зб. робіт наук. конф., присвяченої 80-річчю з дня народження акад.Шалімова О.О. - К.: Клінічна хірургія. — 1998. — С.110-112.

33. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. — М., 1982.

34. Навашин С.М., Навашин П.С. Проблемы и перспективы химиотерапии бактериальных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. — 1990. — Т.35, №10. — С.3-6.

35. Нам Н.Ф. Микрофлора острых калькулезных холециститов: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Ташкент, 1963. — 20 с.

36. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. — М., 2002.

37. Руденко А.А. Эффективность применения Заноцина при некоторых инфекционных болезнях // Лік. справа. — 1996. - №3-4. — С.140-143.

38. Савельев В.С., Буянов В.М., Огнев Ю.В. Острый панкреатит. — М., 1983.

39. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З., Соболев П.А. Хирургическое лечение распространенного панкреонекроза //Анналы хирургии. — 1998. - №1. — С.34-39.

40. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А. и др. Абдоминальный сепсис: современная концепция и вопросы классификации // *Анналы хирургии.* — 1999. - №6. — С.14-18.
41. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект) // *Новый Хирургический Архив.* — 2002. — Т.1, №5.
42. Сидоренко С.В. Бактериемия и сепсис: возбудители и антибиотики // *Клин. антибиотикотер.* — 1999. - №2. — С.4-9.
43. Сидоренко С.В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов // *Инфекции и антимикробная терапия.* — 2002. — Т.5, №2. — С.48-55.
44. Стевес Д.Л. Вопрос эксперту: как распознавать и лечить внебольничные инфекции, вызванные метициллин-резистентными золотистыми стафилококками // *Клин. антибиотикотер.* — 2004. - №1 (27). — С.34-35.
45. Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Стецюк О.У., Розенсон О.Л. Проблемы выбора карбапенемных антибиотиков в конце 90-х гг. // *Клин. фармакология и терапия.* — 1997. - №6 (4). — С.59-62.
46. Сэнфорд Дж. Антимикробная терапия. — М., 1996. — 220 с.
47. Федоров С.П. Желчные камни и хирургия желчных путей. — М.: Медицина, 1934. — 329 с.
48. Фомина И.П., Смирнова Л.Б., Гельфанд Е.Б. Антибиотики в профилактике хирургической инфекции (микробиологические и клинические аспекты) // *Антибиотики и химиотерапия.* — 1998. — Т.43, №9. — С.35-43.
49. Шалимов С.А., Радзиховский Л.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. М., 1989. — 271 с.
50. Шевчук М.Г. Лапароскопічні операції при ускладненій жовчнокам'яній хворобі та гострому панкреатиті // *Актуальні проблеми панкреатогенатобіліарної хірургії.* — К.: Клінічна хірургія. — 1998. — С.162-164.
51. Шестаков Н.Ю. Значение динамической лапароскопии в выборе тактики лечения больных пожилого и старческого возраста с острым холециститом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — 20 с.
52. Шулутко А.М., Данилов А.И., Насиров Ф.Н., Дмитриев С.А. Современные проблемы хирургической гепатологии // *Анналы хирург. гепатологии.* — 1996. — Т.1. — С.188.
53. Яковлев В.П., Белобородов В.Б. Эртапенем - новый бета-лактамыный антибиотик из группы карбапенемов // *Инфекции и антимикробная терапия.* — 2002. — Т.5, №2. — С.40-48.
54. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия сепсиса // *Клин. геронтол.* — 1997. - №1. — С.35-42.
55. Яковлев С.В. Стратегия применения антибиотиков в стационаре // *Клин. антибиотикотер.* — 2001. - №5-6 (13-14).
56. Яковлев С.В. Современный взгляд на антибактериальную терапию интраабдоминальных инфекций // *Consilium-medicum.* — 2002. — Т.4, №6.

57. Alexander J.H., Yuerrierri W.T. Role of total pancreatectomy in the treatment of acute pancreatitis // *World J. Surg.* – 1981. – N1. – P.369-377.
58. Andrews E., Hrdina L. Hepatogenous cholecystitis // *Arch. Surg.* – 1931. – Vol.23, N2. – P.201-214.
59. Andrews E., Henry L.D. Bacteriology of normal and diseased gallbladders // *Arch. Int. Med.* – 1935. – Vol.56, N6. – P.1171-1188.
60. Beger H.Y., Buchler H., Bittner R. et al. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotising pancreatitis // *Br. J. Surg.* – 1988. – Vol.75. – P.207-212.
61. Beger H.Y., Buchler H., Bittner R. et al. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in severe chronic pancreatitis: early and late results // *Ann Surg.* – 1989. – Vol.209, N3. – P.273-278.
62. Bertino J.S., Rotschafer J.C. Editorial response: single daily dosing of aminoglycosides - a concept whose time has not yet come // *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – Vol.24. – P.820-823.
63. Bone R.C. Сепсис и септический шок // Освещающий курс лекций. 9th European Congress of Anaesthesiology. – Jerusalem. October 2-7. – 1994. – P.125-139.
64. Bradeley E.L., Austin A., Clements J. Multiple pancreatitis pseudocysts: the principle of internal cestostomy in surgical management // *Surgery.* – 1982. – Vol.92, N 1. – P 111-116.
65. Castillo C.J., Rattner D.W., Macary M.A. et al. Dobridement and closed packing for the treatment of necrotising pancreatitis // *Ann. Surgery.* – 1998. – Vol.228. - N5. – P.676-684.
66. Ebert S.C., Craig W.A. Pharmacodynamic properties of antibiotics: application to drug monitoring and dosage regimen design // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 1990. – Vol.11. – P.319-326.
67. Elkeles J., Mirizzi P.L. A study of the bacteriology of the common bile duct in comparison with the other extrahepatic segments of biliary tract // *Ann. Surg.* – 1942. – Vol.116, N3. – P.360-366.
68. Feinblatt H.M. The infrequency of primary infection in gallbladder disease // *New Engl. J. Med.* – 1928. – Vol.199, N2. – P.1073-1078.
69. Flemma R.J., Flint L.M., Osterhout S., Shingleton W.W. Bacteriologic studies of biliary tract infections // *Ann. Surg.* – 1967. – Vol.166, N4. – P.563-572.
70. From P., Alli J.H. Bacteriologic study of human liver in 101 cases // *Gastroenterology.* – 1956. – Vol.31, N1. – P.33-38.
71. Hottenrott K. Осложнения в хирургии поджелудочной железы и их профилактика // Хирургия поджелудочной железы на рубеже веков: Материалы российско германского симпозиума. – М.:2000. – С.165-166.
72. Jarvinen H.J. Biliary bacteriemia at various stages of acute cholecystitis // *Acta Chir. Scand.* – 1980. – Vol.146, N6. – P.427-430.
73. Karlan M., Morherson R.C., Watman R.N. Experimental production of pseudocysts of the pancreas of the dog // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1958. – Vol.107. – P.221-227.
74. Keighley M.R.B., Lister D.M., Jacobs S.L., Giles G.R. Hazards of surgical treatment due to microorganisms in the bile // *Surgery.* – 1974. – Vol.75, N4. – P.578-583.
75. Keighley M.R.B., McLeish A.R., Bishop H.M. et al. Identification of the presence and

type of biliary microflora // *Ibid.* - 1977. — Vol.81, N4. — P.469-472.

76. Knaus W.A., Zimmerman J.E., Wagner D.P. et al. APACHE — acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system // *Crit. Care Med.* — 1981. — Vol.9. — P.591-597.

77. Knaus W.A., Drapper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system // *Crit. Care Med.* — 1985. — Vol.13. — P.818-829.

78. Maglio D., Nightingale C.H., Nicolau D.P. Extended interval aminoglycoside dosing: from concept to clinic // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2002. — Vol.19, N4. — P.341-348.

79. Mallet-Guy P., Chabal J., Duffrence D., Serafimov K. La bacteriologie des cholecystites aigus lithiasiques incidence // *Luon chir.* — 1961. — Vol.57, N4. — P.558-569.

80. Meyer K.F., Neilson N.M., Feusier M.L. The mechanism of gallbladder in laboratory animals // *J. Infect. Dis.* — 1921. — Vol.28, N3. — P.456-509.

81. 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.

82. Neilson N.M., Meyer K.F. The bacteriostatic and germicidal properties of bile // *J. Infect. Dis.* — 1921. — Vol.28, N3. — P.542-587.

83. Noon P., Pattison J.R. The effective use of gentamicin in life-threatening sepsis // *Postgrad. Med.* — 1974. — Vol.50, Suppl.4. — P.9-16.

84. Perry J.F., Herman B., Odenbrett P.J., Kremen A.J. Bacteriologic studies of the human liver // *Surgery.* — 1955. — Vol.37, N4. — P.533-535.

85. Powell J.J., Miles R., Siriwardena A.K. Antibiotic prophylaxis in the initial management of severe acute pancreatitis // *Brit. J. Surg.* — 1998. — Vol.85. — P.582-587.

86. Powell J.J., Campbell E., Johnson C.D., Siriwardena A.K. Survey of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis in the UK and Ireland // *Brit. J. Surg.* — 1999. — Vol.86 (3). — P.320-322.

87. Privitera G. Infections in the surgical setting^ epidemiology and effect of treatment with cefotaxime in a multicenter trial including 3032 patients // *American J. Surg.* — 1992. — Vol.164 (Suppl.4A). — P.6-11.

88. Reynolds B.M., Dargan e.L. Acute Obstructive Cholangiti: A Distinct Clinical Syndrome // *Ann. Surg.* — 1955. — P.299-305.

89. Rogers L. Biliary Abscesses of Liver with Operation // *Brit. Med. J.* — 1903. — Vol.2. — P.706-712.

90. Rosenow E.C. The etiology of cholecystitis and gallstones and their production by the intravenous infection of bacteriemia // *J. Infect. Dis.* — 1916. — Vol.19, N4. — P.527-556.

91. Runyon B.A. Ascitic fluid and serum cefotaxime and desacetyl cefotaxime levels in patients treated for bacterial peritonitis // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol.12. — P.1782-1786.

92. Salinas A., Rodziguez J., Guelrud M. Resolution of pancreatic pseudocysts: When should we wait // *The Mount Science Journal of Medicine.* — 1986. — P.53-66.

93. Sattler F.R. Potential for bleeding with the new beta-lactam antibiotics // *Ann. Int. Med.* — 1986. — Vol.105. — P.924-931.

94. Seidel K., Stelzner A., Stein G. et al. Zur frage des quantitativen bakteriologischen Untersuchungen von Gallenflussigkeit // *dtsch. Z. Verdau-Ustoffwechselkr.* — 1967. —

Bd.27, H.314. — S.103-108.

95. Sherwood L. Gorbach, Jose Mensa, Jose M. Gatel. Pocket Book of Antimicrobial Therapy Prevention. — Baltimore, 1997. — 315p.

96. Tabata M., Nakajama T. Bacteria and gallstones. Etiological significance // Dig. Dis. Sci. — 1981. — Vol.26, N3. — P.218-224.

97. Thall A. Studies of pancreatitis. Acute pancreatic necrosis produced experimentally by the Arthus sensibilization reaction // Surgery. — 1955. — Vol.37. — P.911-917.

98. Thomson H.S. Enzymatic changes following endoscopic papillotomy // S. R. Coll. Surg. — Edinb. — 1987. — Vol.32, N1. — P.19-21.

99. Thorsness E.T. Bacteriology of cholecystitis // Surg. Gynec. Obstet. — 1934. — Vol.59, N5. — P.752-755.

100. Watson J.F. The role of bacterial infection in acute cholecystitis: A postoperative clinical study // Milit. Med. — 1967. — Vol.134, N6. — P.416-426.

101. Wilkie A.L. The Bacteriology of cholecystitis. A clinical and experimental study // Br. J. Surg. — 1927. — Vol.15, N59. — P.450-465.

102. Yeo C.L., Bastidas J.A., Cameron J.C. et al. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography // Surg. Gynecol. Obstet. — 1990. — P.411-417.

103. Yeo C.L., Sarr M.G. Cystic and pseudocystic diseases of the pancreas // Curr. Probl. Surg. — 1994. — Vol.31. — P.165-166.

# **АНТИБИОТИКИ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ХИРУРГИИ**

Издатель:

ООО «Ферзь-ТА»

04116, г. Киев, ул. В. Василевской, 11, оф. 4

Подписано в печать 30.06. 2006 г.

Формат 148x210 мм.

Бумага офсетная.

Печать офсетная.

Усл. печ. л. 25.

Тираж – 600 экз.

***Сипливый В.А.***

**Антибиотики и антибактериальная терапия в хирургии**

/ В.А.Сипливый, А.И. Дронов, Е.В. Конь, Д.В. Евтушенко. –  
К., – 2006. – 100 с. – Библиогр. С .94-99

ISBN 966-8026-75-6

Представлены сведения об основных классах антибактериальных препаратов. Изложены вопросы применения антибиотиков в профилактике хирургической инфекции и антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций. Рассмотрены вопросы ступенчатой терапии, выбора адекватной антибактериальной терапии; представлена антибактериальная терапия холангита, острого панкреатита, перитонита, хирургического сепсиса. Отражена антибиотикорезистентность возбудителей хирургической инфекции и пути ее преодоления, аллергические реакции на антибиотики.

Для интернов, клинических ординаторов, врачей.

ББК 54.5