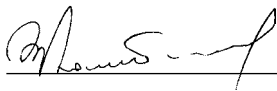


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра



В.В. Колбанов

24 марта 2003 г.

Регистрационный № 79-0602

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Белорусский государственный медицинский университет

Автор: проф. Ж.А. Ребенок

Инструкция по применению рациональной антибиотикотерапии предназначена для обоснования научно-профессионального терапевтического применения антибиотиков. Инструкция содержит сведения о группах антибиотиков, основных свойствах антибиотиков и способах их лечебного применения. Все иные сведения, в том числе существенные для антибиотикотерапии (например, о дисбактериозе, псевдомембранозном колите, механизмах развития антибиотикорезистентности бактерий и др.), но не имеющие непосредственного отношения к основной цели — четкому определению того, как следует применять антибиотики, чтобы обеспечить рациональную антибиотикотерапию, — опущены, чтобы не затруднять восприятие правил рациональной антибиотикотерапии.

Дополнительные сведения в процессе антибиотикотерапии трудно почерпнуть из специальных руководств и справочников.

Используя изложенную в Инструкции методику рациональной антибиотикотерапии практикующий врач сможет применять антибиотики с максимальной результативностью. Антибиотикотерапия станет менее затратной и будет иметь меньше осложнений, если перестанет практиковаться избыточное и перестраховочное применение антибиотиков.

Методические рекомендации «Основные положения рациональной антибиотикотерапии», утвержденные 25.09.1998 г. (регистрационный № 60–9805), считать утратившими силу.

Антибиотикотерапия (АТ) — разновидность химиотерапии, использующая биологический антагонизм в лечебных целях.

Для осуществления рациональной АТ необходимы сведения об основных свойствах антибиотиков (А), группах А и способах их терапевтического применения.

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА АНТИБИОТИКОВ

1. Тип действия: бактерицидные (наиболее активные), бактериостатические (активность на порядок ниже).

2. Спектр действия: широкий спектр (включает грамположительные и грамотрицательные бактерии), узкий спектр (ограничены грамположительными или грамотрицательными бактериями). Чем уже спектр действия, тем целенаправленнее и эффективнее А.

Наиболее эффективны А направленного действия, например, спектиномицин/тробицин — антигонорейный А.

3. Механизм действия: по-существу это повреждения, наносимые А бактериям и грибкам — подавление роста клеточной стенки, нарушение синтеза белка, повреждение цитоплазматической мембраны, ингибция синтеза и формирования нуклеиновых кислот и др., а также их сочетания. Механизм действия определяет активность А и его токсичность. Механизм действия обязательно учитывается при сочетанной (комбинированной) АТ.

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ АНТИБИОТИКОВ

Группы А формируются по химическому строению и механизму действия на бактериальную клетку.

1. Пенициллины

Действующим компонентом молекулы пенициллинового А является бета-лактамное кольцо (бета-лактамы А). Механизм действия — ингибирование синтеза клеточной стенки бактерий за счет угнетения транспептидаз и нарушения синтеза пептидогликана, формирующего клеточную стенку. Тип действия — бактерицидный. Токсичность незначительная.

Природные пенициллины

1. Бензилпенициллин. Пенициллин G. Бактерицидное действие. Умеренно широкий спектр действия: преимущественно на грамположительные и избирательно на грамотрицательные бактерии (менингококки, гонококки, спирохеты).

Дозы:

- терапевтические — 1–2 млн ЕД 4 раза в сутки внутримышечно;
- высокие терапевтические — 10–12 млн ЕД/сут, внутримышечно и внутривенно;
- мегадозы — 300–400 тыс. ЕД/кг/сут внутримышечно и внутривенно;

Детям: 50–100 тыс. ЕД/кг/сут в 4 введения.

2. Феноксиметилпенициллин. Пенициллин V. Спектр действия аналогичен пенициллину, но принимается внутрь, т.к. кислотостоек. Высокие концентрации в крови не создаются.

Дозы: внутрь 0,25–0,5 г 4 раза в сутки за 1 ч до еды.

Детям: 20–40 мг/кг/сут в 2–3 приема.

Показания: стрептококковая инфекция легкой и средней степени тяжести (ангина, фарингит, долечивание «домашней» пневмонии).

3. Пролонгированные препараты пенициллина: а) бензатинпенициллин; б) его комбинации с бензилпенициллином — бициллины.

Бициллин-1. Дозы: 300–600 тыс. ЕД 1 раз в неделю или 1,2 млн ЕД 2 раза в месяц внутримышечно. Детям: 5–10 тыс. ЕД/кг 1 раз в неделю или 1,2 млн ЕД 2 раза в месяц внутримышечно.

Бициллин-3. Дозы: 300 тыс. ЕД 1 раз в 3 дня или 600 тыс. ЕД каждые 6 дней внутримышечно.

Бициллин-5. Дозы: 1,5 млн ЕД 1 раз в месяц внутримышечно. Детям: при массе тела более 30 кг — 900 тыс.–1,2 млн ЕД 1 раз в месяц, менее 30 кг — 600 тыс. ЕД 1 раз в месяц внутримышечно.

Полусинтетические пенициллины

1. Аминопенициллины. Отличаются расширенным спектром действия.

Ампициллин. Дозы:

– терапевтическая — 0,5 г 4 раза в сутки за 1 ч до еды;

– высокая терапевтическая — 4–6,0 г в сутки в 4 приема внутримышечно;

– мегадоза — 8–12,0 г в сутки внутримышечно, внутривенно.

Амоксициллин. В 2,5 раза лучше всасывается при приеме внутрь. Не применяется при кишечных инфекциях.

Дозы: 0,25–0,5 г 3 раза в сутки независимо от приема пищи, или 0,5–1,0 г 3–4 раза в сутки внутримышечно, при менингите — 8–12 мг/г/сут внутривенно в 6 введений.

Детям: внутрь 30–50 мг/кг/сут в 4 приема; внутримышечно 50–100 мг/кг/сут, при менингите — 300 мг/кг/сут в 6 введений внутривенно, внутримышечно.

Другие аминопенициллины: бакампициллин, гетациллин, циклациллин и др.

2. Изоксалиловые пенициллины. Устойчивы к действию бактериальных бета-лактамаз (пеницилиназ), разрушающих бета-лактаманное кольцо и инактивирующие антибиотик. Более 90% *Staphylococcus aureus* продуцируют бета-лактамазы.

Метициллин. Снят с производства из-за отсутствия преимуществ перед оксациллином, но остался термин «метициллинрезистентные *St. aureus*» (MRSA).

Оксациллин. Эффективен в отношении полирезистентных *St. aureus* (PRSA), резистентных к действию пенициллина, аминопенициллинов, карбенициллина, уреидопенициллинов. Спектр действия близок к пеницилину, но активность меньше. Имеются редкие штаммы *St. aureus*, устойчивые к оксациллину/метициллину, называемые MRSA.

Дозы: внутрь 0,5 г 4 раза за 1 ч до еды; парентерально 2–6 г/сут в 4 введения; мегадоза — 8–12 г/сут внутривенно капельно (при менингите, сепсисе).

Детям: внутрь 30–50 мг/кг/сут в 4 приема, парентерально 50–100 мг/кг/сут в 4 введения; при менингите — 300 мг/кг/сут в 6 введений.

Другие изоксалиловые пенициллины: клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин и др.

3. Карбоксипенициллины (антисинегнойные пенициллины).

Карбенициллин. Дозы: 400–600 мг/кг/сут внутривенно, т.е. около 20–40,0 г/сут, 6–8 введений в сутки. Детям: 400–600 мг/кг/сут в 4–6 введений внутримышечно, внутривенно.

Тикарциллин. Дозы: 300 мг/кг/сут внутривенно и внутримышечно.

4. Уреидопенициллины (антисинегнойные пенициллины).

По спектру действия карбокси- и уреидопенициллины напоминают ампициллин, но менее активны против грамположительных кокков. Их главное достоинство — активность против *P. aeruginosa* а также *Enterobacter*.

Азлоциллин. Дозы: 200–350 мг/кг/сут внутривенно, около 20,0 г/сут в 3–4 введения в сутки. Детям: новорожденные — 100 мг/кг 2 раза в сутки, до 1 года — 100 мг/кг 3 раза в сутки, старше 1 года — 75 мг/кг 3 раза в сутки.

Мезлоциллин, пиперациллин и др.

5. Другие пенициллины.

Амдиноциллин, темациллин. Активны только против грамотрицательных бактерий. Устойчивы к бета-лактамазам.

6. Комбинации пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз (бета-лактамазозащищенные пенициллины):

- ампициллин/сульбактам.
- амоксициллин/клавуланат.
- пиперациллин/тазобактам.
- тикарциллин/клавуланат и др.

7. Комбинация двух пенициллинов.

Ампициллин/оксациллин в соотношении 1:1 (2,0–4,0–8,0 в сутки). Малоудачное сочетание.

2. Цефалоспорины

Бета-лактамы А. Бактерицидны. Низкая токсичность. Спектр действия зависит от генерации (поколения). Не действуют на энтерококки, листерии и MRSA.

1. Цефалоспорины I генерации (поколения). Спектр действия: грамположительные и грамотрицательные кокки, на грамотрицательные бактерии активность умеренная.

Парентеральные. *Цефазолин*. Дозы: 0,15 г 3 раза в сутки внутримышечно, внутривенно; возможно 1,5 г 4 раза в сутки внутривенно, внутримышечно. Детям: 50–100 мг/кг/сут в 3 введения.

Цефалотин. Дозы: 0,5 г 4 раза в сутки внутримышечно; возможно 2,0 г 6 раз в сутки внутримышечно. Детям: 75–125 мг/кг/сут в 4–6 введений.

Цефепим: Доза аналогична цефалотину, внутримышечно. Детям: 40–80 мг/кг/сут в 4 введения.

Цефрадин: Дозы: 0,5 г 4 раза в сутки внутримышечно, внутривенно; возможно 2,0 г 6 раз в сутки внутривенно, внутримышечно. Детям: 25–50 мг/кг/сут в 4 введения.

Цефалоридин и др.

Для приема внутрь. *Цефалексин*. Дозы: 0,25–0,5 г 4 раза в сутки. Детям: 25–50 мг/кг/сут в 4 приема.

Цефадроксил. Дозы: 1,0 г разово или 0,5 г 2 раза в сутки.

Цефрадин. Дозы: 0,25–0,5 г 4 раза в сутки; 25–50 мг/кг/сут в 4 приема.

2. Цефалоспорины II поколения. Спектр действия напоминает цефалоспорины I поколения, но активнее действует на грамотрицательные бактерии. Проявляют устойчивость к бета-лактамазам.

Парентеральные. Цефамандол. Дозы: 0,5 г 4 раза в сутки внутримышечно; возможно 2,0 г 6 раз в сутки внутримышечно, внутривенно. Детям: 100–150 мг/кг/сут в 4–6 введений.

Цефметазол. Дозы: 2,0 г внутривенно 2–4 раза в сутки. Дозы для детей не уточнены.

Цефокситин. Дозы: 1,0 г внутривенно, внутримышечно 3 раза в сутки. Детям: 80–160 мг/кг/сут в 4–6 введений,

Цефоницид. Дозы: 1,0–2,0 г внутривенно, внутримышечно 1 раз в сутки.

Цефотетан. Дозы: 10–30 г внутривенно, внутримышечно 2 раза в сутки. Детям не рекомендуется.

Цефуроксим. Дозы: 0,75–1,5 г внутривенно, внутримышечно 3 раза в сутки. Детям: 50–100 мг/кг/сут в 3 введения.

Для приема внутрь. Лоракарбеф. Дозы: 200 мг 2 раза в сутки. Детям не рекомендуется.

Цефаклор. Дозы: 0,25–0,5 г 3 раза в сутки. Детям: 40 мг/кг/сут в 2–3 приема.

Цефprozил. Дозы: 500 мг 2 раза в сутки. Детям: 15–30 мг/кг/сут в 2 приема.

Цефуроксимаксетил. Дозы: 0,25 г 2 раза в сутки. Детям: 20–30 мг/кг/сут в 2 приема.

3. Цефалоспорины III поколения. Еще более активны относительно грамотрицательных бактерий и еще более устойчивы к бета-лактамазам.

Парентеральные. Цефоперазон. Дозы: 2,0 г внутривенно 2 раза в сутки; возможно 4,0 г внутривенно 4 раза в сутки. Детям не рекомендован.

Цефотаксим. Дозы: 3–8 г/сут в 2–3 введения, при менингите — 12–16 г/сут в 4 введения. Детям: 50–180 мг/кг/сут в 3–4 введения.

Цефсулодин. Дозы: 1,0–1,5 г внутривенно 4 раза в сутки.

Цефтазидим. Дозы: 1,0–2,0 г внутривенно, внутримышечно 2–3 раза в сутки. Детям: 100–150 мг/кг/сут в 3–4 введения.

Цефтизоксим. Дозы: 1,0 г внутривенно, внутримышечно 2–3 раза в сутки или 4,0 г 3 раза в сутки. Детям: 150–200 мг/кг/сут в 3–4 введения.

Цефтриаксон. Дозы: 1,0–2,0 г внутримышечно, внутривенно 1 раз в сутки или 0,5–1,0 г 2 раза в сутки; максимальная доза —

4,0 г/сут. Детям: 50–75 мг/кг/сут. При менингите — 80–100 мг/кг/сут в 1–2 введения.

Цефпирамид, моксалактам и др.

Для приема внутрь. *Цефетаметпивоксил.* Дозы: 500 мг 2 раза в сутки.

Цефиксим. Дозы: 400 мг 1 раз в сутки. Детям: 8 мг/кг/сут в 1–2 приема.

Цефподоксим. Дозы: 200 мг 2 раза в сутки. Детям: 10 мг/кг/сут (максимальная доза — 400 мг) разово.

Цефтибутен. Дозы: 200 мг 2 раза в сутки. Детям: 9 мг/кг/сут разово.

4. Цефалоспорины IV поколения. Широкий спектр действия, активность относительно псевдомонад, устойчивость к беталактамазам. По активности сравнимы с карбапенемами.

Парентеральные. *Цефепим.* Дозы: 1,0 г 2 раза в сутки или 2,0 г 3 раза в сутки внутривенно, внутримышечно.

Цефтиром. Дозы: 2,0–4,0 г/сут в 2 введения внутривенно болюсно, капельно.

Цефзопран, цефхином, цефклидин и др.

Беталактамазозащищенный цефалоспорин: *цефоперазон/сульбактам.*

3. Моноциклические беталактамы (монобактамы)

Механизм действия: ингибция синтеза бактериальной стенки. Спектр действия: грамотрицательные бактерии, в том числе *P. aeruginosa*, сальмонеллы, шигеллы, *H. influenzae*, гоно- и менигококки. Бактерицидны. Возможная токсичность: гепатотоксичность, энтеротоксичность.

Азтреонам. Дозы: 1,0–2,0 г внутримышечно 3–4 раза в сутки. Детям: 90–120 мг/кг/сут в 3–4 введения.

Куромонам.

4. Карбапенемы (тиенамицины)

Высокоустойчивы к действию бактериальных беталактамаз. Спектр действия наиболее широкий, включая стафилококки PRSA и многие MRSA, энтерококки (но не *S. faecium*), анаэробы, кроме *S. difficile*.

Имипенем/циластатин — тиенам.

Циластатин — добавка, предотвращающая почечную инактивацию имипенема. Активность соответствует свойствам карбапенемов. Возможная токсичность: нейротоксичность, энтеротоксичность.

Дозы: 0,5–1,0 г внутривенно капельно на 100 мл 5% глюкозы, или 0,9% NaCl 4 раза в сутки, или 0,5–0,75 г внутримышечно в 1% лидокаине 2 раза в сутки при инфекциях средней тяжести. При тяжелых инфекциях — 1,0–2,0 г 2 раза в сутки. Детям: при массе тела 40 кг и менее — 15 мг/кг/сут, более 40 кг — доза для взрослых.

Меропенем (меронем). Дозы: 0,5–1,0 г внутривенно 3 раза в сутки. При менингитах — 2,0 г 3 раза в сутки. Детям: 10–12 мг/кг 3 раза в сутки. При менингитах — 40 мг/кг 3 раза в сутки.

Панипенем. Доза: 0,5 г внутривенно 2 раза в сутки.

5. Аминогликозиды

Механизм действия: подавление протеосинтеза на рибосомах бактерий. Спектр действия широкий. Бактерицидны. Действие проявляется быстрее, чем у бета-лактамов. Возможная токсичность: нефро- и ототоксичность, нервно-мышечная блокада.

I поколение: стрептомицин, неомицин, канамицин.

II поколение: гентамицин, тобрамицин, сизомицин.

III поколение: нетилмицин, амикацин.

Стрептомицин. Высокая ототоксичность, наименьшая нефротоксичность. Активен против микобактерий туберкулеза.

Дозы: 15 мг/кг/сут (не более 2,0 г/сут) в 1–2 введения, внутримышечно. Детям: 20–30 мг/кг/сут в 2 введения.

Неомицин. Наиболее ототоксичен. Используется только внутрь для деконтаминации ЖКТ перед операциями и местно в виде мазей. Детям не применяют.

Канамицин. Наименее токсичен. Активен против микобактерий туберкулеза.

Дозы: 15 мг/кг/сут в 2 приема внутримышечно и внутривенно.

Гентамицин. Основной аминогликозид II поколения. Токсичнее канамицина.

Дозы: 3–5 мг/кг/сут в 2–3 введения, внутримышечно. Однократное введение суточной дозы менее токсично и также эффективно. Детям: 3–7,5 мг/кг/сут в 3 введения.

Тобрамицин. Более активно действует на *P. aeruginosa* и менее нефротоксичен.

Дозы: 3–5 мг/кг/сут в 2–3 приема внутримышечно, внутривенно. Детям: 3–7,5 мг/кг/сут в 3 введения.

Сизомицин. Дозы, показания и активность те же.

Нетилмицин. Менее других аминогликозидов нефро- и ототоксичен.

Дозы: 4,0–6,5 мг/кг/сут в 1–2 введения, внутримышечно. Допустимо разовое введение суточной дозы.

Амикацин. Дозы: 15 мг/кг/сут внутривенно, внутримышечно, в 1–2 введения.

6. Макролиды

Механизм действия: ингибирование протеосинтеза в бактериальной клетке. Бактериостатическое действие. Умеренно широкий спектр действия. Активность против грамположительных кокков, в том числе стафилококков, а также против микоплазм, хламидий и спирохет. Низкая токсичность.

Нативные: эритромицин, олеандомицин, джосамицин, мидекамицин, рокситромицин, спиромицин, китазамицин.

Полусинтетические: азитромицин, кларитромицин, диритромицин, мидекамицина ацетат, флуритромицин.

Эритромицин. Спектр действия включает *C. diphtheriae*, листерии, кампилобактеры, *B. pertussis*.

Дозы: 0,25–0,5 г 4 раза в сутки за 1 ч до еды; 0,5–1,0 г внутривенно капельно 4 раза в сутки. Детям: 40 мг/кг/сут в 4 введения.

Олеандомицин, *олететрин*, *тетролеан* — устаревшие препараты.

Азитромицин. Сохраняет терапевтическое действие в течение 5 сут после отмены (постантибиотический эффект).

Дозы: 0,5 г разово в течение 3 дней, или 0,5 г разово 1 сут и далее 0,25 г разово 4 сут. За 1 ч до еды. При острых урогенитальных инфекциях — 1,0 г разово. Дети: 10 мг/кг/сут в течение 3 дней или в 1-й день — 10 мг/кг, в последующие 4 дня — 5 мг/кг 1 раз в сутки.

Кларитромицин. Дозы: 0,5 г внутрь 2 раза в сутки.

Мидекамицин. Дозы: внутрь 400 мг 2–4 раза в сутки за 1 ч до еды. Детям: 30–50 мг/кг/сут в 2 приема.

7. Полимиксины

Механизм действия: повреждение цитоплазматической мембраны бактерий. Бактерицидны. Узкий спектр действия: грамотри-

цательные бактерии, кроме *Proteus*. Активны против *P. aeruginosa*. Из ЖКТ не всасываются, действие в просвете ЖКТ.

Возможная токсичность: нефротоксичны, нейротоксичны, нейромышечная блокада, гематотоксичны, но только при парентеральном введении.

Полимиксин М. Внутрь при острых кишечных инфекциях, местно при раневой синегнойной инфекции, в том числе ожоговой.

Дозы: 0,2–0,3 г (2–3 млн ЕД) в сутки в 3–4 приема.

Полимиксин В. Парентерально при тяжелой инфекции, в том числе *P. aeruginosa*.

Дозы: 1,5–2,5 мг (15–25 тыс. ЕД)/кг/сут в 3–4 приема внутримышечно, внутривенно, но не более 0,2 г/сут.

8. Тетрациклины

Механизм действия: угнетение белкового синтеза бактерий. Тип действия — бактериостатический. Спектр действия широкий. Возможная токсичность: энтеротоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность, дисколорация (изменение окраски) зубов у детей, дефекты эмали, повышение внутричерепного давления при длительном приеме.

Природные: тетрациклин, окситетрациклин.

Полусинтетические: метациклин, миноциклин, доксициклин, морфоциклин, ролитроциклин.

Тетрациклин. Дозы: 1,2–2,0 г/сут в 4 приема. Детям старше 8 лет — 20–40 мг/кг/сут в 4 приема за 1 ч до еды.

Окситетрациклин. Активность и дозы при приеме внутрь те же. Внутримышечно 0,6 г/сут. Детям старше 8 лет — 15 мг/кг/сут в 3–4 приема.

Метациклин. Дозы: 0,3 г 2 раза в сутки за 1 ч до еды. Детям старше 8 лет — 7,5–10 мг/кг/сут в 2 приема.

Доксициклин. Лучший из тетрациклинов.

Дозы: внутрь, внутривенно 0,2 г 2 раза в сутки. Возможен разовый прием суточной дозы. Детям старше 8 лет: внутрь и внутривенно 5 мг/кг/сут в 1–2 приема.

Морфоциклин. Дозы: 0,3–0,5 г/сут внутривенно в 3–4 приема.

Ролитетрациклин. Дозы: 0,5 г/сут внутримышечно в 2 приема.

9. Хинолоны/фторхинолоны

Механизм действия: нарушение синтеза ДНК бактерий путем ингибирования топоизомераз. Тип действия — бактерицидный. Спектр действия широкий, в том числе *P. aeruginosa*, кампилобактеры, внутриклеточные микроорганизмы, микоплазмы, хламидии, легионеллы. Имеют постантибиотический эффект. Не действуют на спирохеты и листерии.

Фторхинолоны малотоксичны. Не применяются детям до 16 лет и кормящим матерям (повреждают растущий хрящ у молодых лабораторных животных).

Хинолоны

I поколение, нефторированные хинолоны: налидиксовая кислота, оксолиниевая кислота.

II поколение, фторированные хинолоны (фторхинолоны) (грам-отрицательно активные, «классические» фторхинолоны): норфлоксацин, ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, флероксацин, эноксацин.

III поколение («респираторные» фторхинолоны): левофлоксацин, спарфлоксацин, темафлоксацин, ломефлоксацин.

IV поколение («респираторные и антианаэробные» фторхинолоны): тровафлоксацин, клинафлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин.

Налидиксовая кислота. Основное действие — грам-отрицательная флора (*Enterobacteriaceae*). Возможная токсичность: гематотоксичность (цитопении, гемолиз), нейротоксичность, гепатотоксичность, диспептические расстройства.

Дозы: 0,5–1,0 г 4 раза в сутки внутрь. Детям: 60 мг/кг/сут внутрь в 4 приема.

Ципрофлоксацин. Наиболее популярен среди фторхинолонов. Широкий спектр действия, в том числе кокки и стафилококки PRSA и частично MRSA, внутриклеточные микроорганизмы. Постантибиотический эффект.

Дозы: 0,5–0,7 г 2 раза в сутки внутрь или 0,2–0,4 г 2 раза в сутки внутривенно капельно. При острой гонорее — 0,5 г разово.

Офлоксацин. Несколько хуже действует на *P. aeruginosa*.

Дозы: 0,4 г 2 раза в сутки внутрь или внутривенно капельно. При острой гонорее — 0,4 г разово.

Перфлоксацин. Более активно действует на хламидии, но менее активно — на микоплазмы.

Дозы: 0,8 г в первые сутки и далее по 0,4 г 2 раза в сутки внутрь или внутривенно капельно.

Норфлоксацин. Создает высокие концентрации в ЖКТ и мочевыводящих путях.

Дозы: 0,4 г 2 раза в сутки внутрь. При острой гонорее — 0,8 г разово.

Ломефлоксацин. Дозы: 0,4–0,8 г/сут внутрь разово.

Руфлоксацин. Дозы: 0,4 г внутрь разово, далее 0,2 г разово.

Моксифлоксацин. В несколько раз превосходит фторхинолоны II–III поколений по активности против основных возбудителей пневмонии.

Дозы: 0,4 г/сут внутрь разово.

Левифлоксацин. Дозы: 0,5 г/сут внутрь разово.

Гатифлоксацин. Дозы: 0,4 г/сут внутрь разово.

Темафлоксацин, *тровафлоксацин*, *спарфлоксацин* отозваны с рынка из-за обнаруженных возможных опасных побочных действий.

10. Гликопептиды

Механизм действия: ингибирование синтеза клеточной стенки и повреждение цитоплазматической мембраны бактериальной клетки. Тип действия — бактерицидный. Спектр действия узкий: активность только на грамположительные бактерии. Возможная токсичность: ототоксичность преимущественно у пожилых людей и при нарушении функции почек, нефротоксичность, гиперемия кожи верхней части туловища особенно при быстром введении.

Ристомицин. Действие на стафилококки, включая MP5A, *S. epidermidis*, стрептококки, включая энтерококк.

Дозы: 1–1,5 млн ЕД в сутки в 2 введения, только внутривенно. Детям не назначается.

Ванкомицин. Действие: на стафилококки, в том числе MP5A и *S. epidermidis*, стрептококки, в том числе энтерококки, грамположительные бактерии, возбудители дифтерии и сибирской язвы, анаэробы, включая *C. difficile*, актиномицеты.

Дозы: только внутривенно капельно 2 г/сут в 2 приема, возможно по 0,5 г 4 раза в сутки в 100–200 мл 5% глюкозы или 0,9% NaCl. Детям: 10 мг/кг 4 раза в сутки внутривенно. Новорожденным: первая доза — 15 мг/кг и далее по 10 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно капельно (возраст до 7 дней), или 3 раза в день (возраст старше 7 дней).

Тейкопланин. Спектр действия сходный с ванкомицином.

Дозы: 0,4 г внутривенно 2 раза в сутки первые трое суток, далее 0,4 г (или 6 мг/кг) 1 раз в сутки внутривенно или внутримышечно (болезненно!).

11. Линкозамины

Механизм действия: ингибирование синтеза белка в бактериальной клетке. Спектр действия узкий: только на грамположительные кокки и анаэробы. Тип действия — бактериостатический. Способны накапливаться в костной и хрящевой ткани. Возможные побочные действия в виде диспепсических реакций и выраженного дисбактериоза за счет угнетения кишечных анаэробов (бифидум- и лактобактерии). При длительном применении (более 10 дней) — угроза развития псевдомембранозного колита вследствие размножения *C. difficile*, т.к. происходит угнетение конкурентных *C. difficile* кишечных анаэробов.

Линкомицин. Дозы: внутрь 0,5 г 3 раза в сутки за 1 ч до еды или 0,5 г внутримышечно 2 раза в сутки. Детям: 30–60 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь или 10–20 мг/кг/сут в 2 введения внутримышечно.

Клиндамицин. Спектр действия включает хламидии и токсоплазмы. Эффективен при вагинозах (крем, суппозитории) и при юношеских угрях (гель).

Дозы: внутрь 0,15–0,45 г 4 раза в сутки за 1 ч до еды или 0,6 г внутримышечно, внутривенно 3–4 раза в сутки. Детям: новорожденные — 15–25 мг/кг/сут в 3 введения, старше 1 мес. — 25–40 мг/кг/сут в 3 введения внутримышечно, внутривенно.

12. Оксазолидиноны

Новый класс антибиотиков (США). Механизм действия: ингибирование протеосинтеза на ранних этапах. Отсутствие перекрестной резистентности с другими антибиотиками, подавляющими синтез белка в клетках бактерий.

Линезолид/зивокс. Спектр действия: грамположительные бактерии, в том числе MRSA, энтерококки *S. faecalis* и *S. faeces*, а также анаэробные бактероиды и клостридии. Тип действия: на кокки — бактериостатический, на грамположительные анаэробы — бактерицидный. Биодоступность — 100%. Возможные побочные действия достаточны безопасны: головная боль (6,5%), тошнота (6,2%), рвота (3,7%), диарея (8,3%), нейтропения (6,4%). Высокая эффективность, в том числе при нозокомиальных (госпитальных) инфекциях, резистентных к пенициллинам, цефалоспорином и ванкомицину. В связи с высокой эффективностью против грамположительных возбудителей линезолид не должен использоваться как препарат первой линии эмпирической терапии. Его следует применять при безуспешном применении антибиотиков первой линии.

Дозы: 400–600 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно. Удобна ступенчатая терапия: внутривенно 3–4 сут до получения заметного терапевтического действия и далее перорально до выздоровления. Максимальная длительность применения без побочных эффектов — 28 сут. Детям: 10–20 мг/кг/сут при двукратном введении.

13. Антибиотики разных групп

Хлорамфеникол/левомицетин. Механизм действия: ингибирование синтеза белка бактериальной клетки. Спектр действия широкий: кокки, в том числе пневмококк, менингококк, *M. catarrhalis*, грамотрицательные бактерии, в том числе *H. influenzae*. Тип действия: на пневмококк, менингококк и *H. influenzae* — бактерицидный, на остальные — бактериостатический. Проникает через гематоэнцефалический барьер. Возможные побочные действия: гематотоксичность, «серый синдром» у новорожденных с угнетением сердечно-сосудистой активности (склонность к коллапсу, сердечной недостаточности), гепатотоксичность, нейротоксичность, диспепсические расстройства.

Дозы: внутрь 0,5 г 4 раза в сутки независимо от приема пищи или внутривенно; 0,5–1,0 г 4 раза в сутки, максимальная доза — 100 мг/кг/сут. Внутривенное введение предпочтительнее по сравнению с внутримышечным. Детям: старше 1 года — 50–100 мг/кг/сут в 4 введения. До трехлетнего возраста применение нецелесообразно из-за возможной токсичности.

Фузидин (фузидиевая кислота). Механизм действия: ингибирование синтеза белка. Спектр действия узкий: грамположительные кокки, в том числе PRSA и MRSA, *S. difficile*, низкая активность на стрептококки. Возможные побочные действия: диспепсия.

Дозы: 0,5–0,1 г 3 раза в сутки внутрь за 1 ч до еды. Детям: 30–60 мг/кг/сут внутрь в 3–4 приема.

Рифампицин. Механизм действия: повреждение эндоплазматической мембраны и ингибирование синтеза нуклеиновой кислоты. Спектр действия широкий: грамположительные кокки, в том числе стафилококки PRSA и частично MRSA, гонококки, менингококки, грамотрицательные бактерии, в том числе *H. influenzae*, а также хламидии и микоплазмы, микобактерии туберкулеза. Возможные побочные действия: окраска выделений в оранжевый цвет, гепатотоксичность, гематотоксичность (тромбоцитопения, гемолиз), артралгии, миалгии. Тип действия — бактерицидный.

Дозы: внутрь 0,45–0,6 г/сут за 1 ч до еды в 2–3 приема. При туберкулезе — 0,45 г один раз в сутки. Детям: 10–20 мг/кг/сут, максимальная доза — 600 мг/сут в 1–2 приема.

Рифабутин. Механизм, спектр действия и тип действия сходны с рифампицином, но активность против микобактерий туберкулеза усилена в 10 раз. Используется преимущественно как новый противотуберкулезный препарат, в том числе при антибиотикорезистентных формах туберкулеза, но может применяться как антибиотик широкого спектра действия.

Дозы: 450–600 мг/сут внутрь. Детям: 300 мг/сут в 1–2 приема.

Фосфомицин. Механизм действия: ингибирование синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий. Тип действия — бактерицидный. Спектр действия широкий, слабо действует на MRSA и энтерококк. Не действует на *P. aeruginosa*. Возможные побочные действия: диспепсия.

Дозы: 0,5 г 4 раза в сутки внутрь или 1,0 г 3 раза в сутки внутривенно. Детям: до 1 года — 0,25 г 3 раза в сутки внутрь, старше 1 года — 0,5 г 3 раза в сутки; внутривенно: до 1 года — 100–400 мг/кг/сут, старше 1 года — 0,5–1,0 г 3 раза в сутки.

Мупиरोцин. Механизм действия уточняется. Спектр действия широкий: на грамположительные и грамотрицательные инфекции

кожи (гнойная и гнойничковая инфекция кожи). Антибиотик местного действия.

Дозы: взрослым и детям — мазь 2% наносится на места поражения 3–5–7 раз/сут. Избегать попадания мази в глаза и нос.

Спектиномицин. Механизм действия уточняется. Тип действия — бактериостатический. Спектр действия: узкий, только на гонококк (антибиотик направленного действия).

Доза: 2,0–4,0 г/сут внутримышечно разово. Детям: 30–40 мг/кг/сут разово.

14. Полиены — противогрибковые антибиотики

Механизм действия: повреждение эндоплазматической мембраны грибковых клеток за счет повреждения стерольных образований. Тип действия — фунгицидный. Спектр действия широкий, включая кандиды, аспергиллы, криптококки, гистоплазмы и др. Возможные побочные действия: повышение температуры тела, тошнота, рвота, нефротоксичность, сердечная аритмия, фибрилляция желудочков, асистолия, снижение/повышение АД, гематотоксичность, ототоксичность, гепатотоксичность.

Амфотерицин В. Дозы: тест-доза — 1 мг в 20 мл 5% глюкозы внутривенно в течение часа; медленно внутривенно 0,25 мг/кг/сут разово с постепенным повышением до 1,0 мг/кг/сут, максимальная доза — 1,5 мг/кг/сут. Препарат вводится с интервалом в 1–2–3 сут (не ежедневно) в терапевтической дозе.

Амфотерицин В липосомальный. Препарат сохраняет терапевтическое действие при резком уменьшении побочных явлений.

Доза: 1,0–3,0 мг/кг/сут при системных микозах, внутривенно капельно.

Нистатин. Действует на грибки рода *Candida*. Действие только местное, т.е. на слизистых оболочках.

Дозы: 500 тыс. ЕД 4 раза в сутки внутрь (при кишечном кандидозе), защежно, рассасывая таблетку, а также вагинально при местном кандидозе. Доза может быть удвоена. Детям: 100–250 тыс. ЕД 4 раза в сутки.

Леворин. По активности и спектру действия близок к нистатину.

Противогрибковые химиопрепараты

1. Имидазоловый ряд.

Кетоконазол. Широкий спектр действия (близок к амфотерицину В). Возможные побочные действия: головная боль, сонливость, гепатотоксичность, диспепсия.

Дозы: внутрь 0,4 г/сут, разово во время еды. Детям: 3 мг/кг/сут в 1 прием.

2. Триазоловый ряд.

Флюконазол. Спектр действия: кандиды, криптококк, кокцидии.

Дозы: диссеминированный кандидоз — 400 мг в 1-е сутки, далее 200 мг разово внутрь или внутривенно; кандидоз слизистых — 50–100 мг/сут; вагинальный кандидоз — 150 мг однократно. Детям: системный кандидоз — 3–6 мг/кг/сут внутрь, внутривенно; поверхностный кандидоз — 1–2 мг/кг/сут.

Таким образом, имеется 14 основных групп А, которые содержат более 300 препаратов. Чтобы не потеряться в их пугающе большом количестве, используются определяющие сведения о каждой из групп А. Таким путем устанавливается терапевтическая значимость каждой из групп А и выстраивается терапевтическая иерархия А — основной терапевтический ориентир в их среде. Групповые терапевтические возможности являются первичным ориентиром выбора А для конкретного случая. Однако для профессионального использования А сведений об их терапевтических возможностях недостаточно. Они должны быть дополнены уточненными правилами рациональной АТ.

ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

1. Правило соответствия.

Антибиотики применяются против бактериальных или грибковых инфекций в соответствии с наличием клинических признаков указанных инфекций. Терапевтические возможности А должны соответствовать обнаруженному или предполагаемому возбудителю той инфекции, против которой решено его применять.

Терапевтический эффект АТ повышается, если тип действия А соответствует тяжести инфекции: при тяжелой инфекции — бактерицидный А, при среднетяжелой — бактериостатический. Если обнаруженный возбудитель более чувствителен к бактериостатическому А по сравнению с бактерицидным, предпочтение отдается

бактериостатическому. Соблюдение правила соответствия — основа рациональной АТ.

2. Правило тактического предпочтения и ограничения.

Назначение А обязательно, в том числе и в легких случаях, при стрептококковой инфекции: ангина, скарлатина, рожа. Основная задача АТ при этих заболеваниях — ликвидация очага стрептококка, а клиническое выздоровление достигается попутно (оно возможно и без антибиотика). Клиническое выздоровление без АТ при этих инфекциях не сопровождается гарантированной ликвидацией очага стрептококка, из-за чего возможны опасные осложнения: ревматизм, миокардит, гломерулонефрит, слоновость. При должной АТ указанные осложнения отсутствуют. Показания к АТ при стрептококковой инфекции являются тактическими, поэтому необходимы во всех случаях без исключения.

Не применяются А при:

- острых респираторных инфекциях (ОРИ), поскольку они преимущественно вирусного происхождения;
- острых кишечных инфекциях (ОКИ) с водянистой диареей и необнаруженным возбудителем, в том числе у детей независимо от возраста (рекомендации ВОЗ);
- лихорадках, лейкоцитозе, палочкоядерном сдвиге, бактериальная природа которых не доказана.

При ОРИ с признаками пневмонии, отита, гнойного синусита АТ целесообразна. Применение А при ОРИ для предотвращения указанных осложнений (по-существу суперинфекций) приводит, как показывает статистика, не к их уменьшению, а к увеличению, и протекают они на фоне антибиотикопрофилактики не легче, а тяжелее (по данным Таточенко В.К., профессор НИИ педиатрии РАМН, эксперт ВОЗ).

При ОКИ с кровянистым (дизентериеподобным) стулом АТ целесообразна. Осложненные ОРИ и ОКИ с колитическим синдромом составляют около 3–5% всех случаев, следовательно основная масса больных ОРИ и ОКИ будет лучше выздоравливать без А.

3. Правило дозирования.

Антибиотик применяется в терапевтических дозах. Дозы (среднетерапевтическая, высокая и мегадоза) должны соответствовать

степени тяжести инфекции. Мегадозы, т.е. дозы в несколько раз превышающие высокие терапевтические, допустимы при наиболее тяжелых инфекциях, в том числе септических, и только для бета-лактамовых антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины). Применение А в дозах ниже терапевтических («немножко и на всякий случай») недопустимо. Лечебное действие при этом не обеспечивается, зато побочные влияния (аллергизация, дисбактериоз и в особенности адаптация возбудителя и сопутствующих бактерий к А) проявляются в полной мере.

4. Правило ограничения антибиотикопрофилактики.

Хотя антибиотикопрофилактика получила широкое распространение, ее следует ограничивать, т.к. она не отвечает терапевтической целесообразности и не оправдывает себя на практике.

Так при *глюкокортикоидной (ГКС) терапии* антибиотикопрофилактика не достигает цели, поскольку не известно, какой именно А и от какой инфекции должен осуществлять «профилактику». Более целесообразно пристальное наблюдение, чтобы при первых симптомах реактивации оппортунистической инфекции на фоне ГКС-терапии использовать А по конкретным клиническим показаниям. Общеизвестно, что на фоне антибиотикопрофилактики ГКС-терапии у больных возникали опасные и смертельные инфекции, вызванные возбудителями, предусмотреть появление которых не представлялось возможным. Вселяя неоправданную надежду, антибиотикопрофилактика в подобных случаях притупляет бдительность, из-за чего диагностика и адекватная терапия возникшей суперинфекции может опасно запаздывать.

Антибиотикопрофилактика в хирургии является по- существу ранней (упреждающей) АТ попавшей в операционную рану инфекции. При ее подавлении во время и в ближайшие 3 ч после операции раневой инфекционный процесс не развивается. Но проникновению в рану инфекции А не препятствует. Осуществляется антибиотикопрофилактика путем введения за 1 ч до операции и в течение 1 ч после операции разовой дозы А внутривенно болюсно или капельно. Если операция длительная, возможны внутривенно капельные введения А во время операции. Длительность антибиотикопрофилактики не превышает 24 ч.

Антибиотик продленного действия, например цефтриаксон (роцефин) для антибиотикопрофилактики достаточно ввести 1 раз внутримышечно в дозе 1,0 или 2,0 г за 1 ч до операции.

При «чистых» операциях антибиотикопрофилактика не обязательна, за исключением следующих случаев:

- хирург сомневается в режиме асептики;
- в ране оставляется инородное тело (дренаж, имплантация чужеродного материала);
- «чистая» операция выполняется в иммуноскомпроментированном организме (применение цитостатиков, диабет, хроническая почечная недостаточность, рак и т.п.).

При «условно чистых» операциях антибиотикопрофилактика обязательна.

При «загрязненных» операциях в каждом случае необходимо решение: обойтись одной антибиотикопрофилактикой или продлить ее лечебным курсом АТ против хирургической инфекции.

«Грязные» операции во всех случаях проводятся в режиме антибиотикопрофилактики с последующей АТ хирургической инфекции с индивидуальным подбором курса АТ.

В остальных ситуациях (не только в хирургии) антибиотикопрофилактика допустима там, где она способна действовать как ранняя АТ, т.е. когда имеется доказанная или обоснованно предполагаемая бактериальная инфекция либо суперинфекция. Если это условие не соблюдается, антибиотикопрофилактика своей цели не достигает. Так профилактическое назначение нистатина одновременно с А широкого спектра бессмысленно, поскольку в случае развития дисбактериоза или суперинфекции, последние могут быть не только кандидозной, но и различной иной этиологии (Страчунский Л.С. и соавт., 1994). «Профилактическое» назначение А в отсутствие бактериальной инфекции, т.е. «на всякий случай», не рационально, т.к. А не имеет иного, кроме терапевтического действия. Следовательно, вместо профилактики будет весь «набор» неизбежных побочных действий А. Антибиотикопрофилактика, при всей ее заманчивости, не соответствует своему предназначению.

5. Правило стартовой АТ.

Антибиотики резерва (карбапенемы, цефалоспорины IV поколения, оксозалидиноны) не должны быть средством стартовой АТ.

Однако не следует и излишне затягивать их назначение. Если при тяжелой инфекции в первые 3–5 сут терапевтический эффект с помощью рутинных А не достигнут и тяжесть состояния нарастает, следует прибегнуть к А резерва.

6. Правило сочетания (комбинирования) антибиотиков.

Сочетанная АТ может способствовать синергизму действия и расширению спектра действия А, если:

– сочетаются одинаковые по типу действия, но различные по механизму действия А;

– применяется не более двух А, т.к. с увеличением их числа побочные явления возрастают быстрее, чем терапевтический эффект.

Исключение составляет туберкулез — хроническая инфекция с высокорезистентным к А возбудителем. Здесь используется сочетание трех и более препаратов (антибиотики и химиопрепараты) с длительным курсом лечения, но и с тягостными побочными последствиями АТ.

7. Правило длительности АТ.

В случаях отсутствия терапевтического эффекта бактерицидный А отменяется/заменяется через 3 сут, а бактериостатический — через 5 сут безуспешного применения.

При успешной АТ отмена А возможна на 2–3-и сутки нормализации температуры, если инфекция циклическая, например, сыпной тиф или болезнь Брилля.

При инфекциях ациклических, склонных затяжному и рецидивирующему течению (например, септическая инфекция), прекращение успешной АТ осуществляется не ранее чем на 5-е сутки нормальной температуры и при наличии клинических доказательств ликвидации всех воспалительных очагов.

8. Правило «ступенчатой» АТ.

«Ступенчатая» АТ или терапия «переключения» сочетает удобство применения с должным лечебным эффектом. После 2–3 и более дней успешного парентерального лечения переходят на пероральную АТ тем же или подобным А (например, при лечении пневмонии). При этом, как оказалось, эффективность лечения не снижается.

9. Правило деэскалационной АТ.

Деэскалационная АТ применяется в случаях наиболее тяжелых инфекционных заболеваний, возбудитель которых к началу АТ не

известен. Она состоит в назначении бактерицидного А широкого спектра действия или А резерва.

После достижения первичного положительного терапевтического результата или после обнаружения возбудителя с уточнением его антибиотикочувствительности, назначенный А, если позволяет клиническая ситуация, отменяется и заменяется менее активным, в том числе бактериостатическим А направленного действия, до окончания курса лечения. То есть курс лечения начинается как недифференцированная АТ максимальной активности, а заканчивается как дифференцированная АТ меньшей активности, что обозначено эффективным термином «деэскалация».

10. Правило сдержанности.

АТ является серьезным и не всегда безопасным вмешательством в биологическую среду больного. Поэтому в сомнительных ситуациях от АТ лучше воздержаться. «Если антибиотик не показан — он противопоказан», — В.Г. Бочоришвили.

Правило разумной сдержанности не следует упускать из виду ни в одном случае назначения АТ.

Вирусные инфекции и антибиотики

Антибиотики заимствованы из природной среды. Они являются средством биологической конкуренции в мире грибов и бактерий и не предназначены для вирусов. Поэтому при вирусных инфекциях А неэффективны. Применение А при вирусных инфекциях может принести только вред за счет побочных действий А.

Но соблазн использовать А при вирусных инфекциях сохраняется и в настоящее время, хотя и в меньшей мере чем раньше, А при вирусных заболеваниях всё еще применяются. При этом назначение А происходит не столько в силу «дремучести» врачей, которые давно уже знают о ненужности А при вирусных инфекциях, сколько из-за страха перед медицинскими чиновниками, чтобы избежать административных последствий за «недоданный» А.

Родители детей, заболевших вирусными инфекциями, могут настаивать на применении А, чтобы «сбить температуру», «предотвратить осложнения» и т.п., в силу некачественного санитарного просвещения. Чтобы не тратить времени на переубеждение родителей и не рисковать перед начальством, врачу в подобной ситуации

бывает проще прописать А «немножко и на всякий случай», заведомо зная, что это и есть непрофессиональное избыточное и перестраховочное применение А, дискредитирующее рациональную АТ. Если врач при этом будет испытывать неловкость перед своей профессиональной совестью, он постарается избавиться от этой вредной привычки, если нет — ему угрожает профессиональный цинизм.

Строгое соблюдение правил рациональной АТ обеспечивает необходимый терапевтический успех при минимальных побочных действиях и минимальных финансовых затратах.