

М. С. Поляк

**АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ.
ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА**

Санкт-Петербург
ИнформМед
2010

УДК 000
П

Автор:

Марк Соломонович Поляк — научный директор Научно-исследовательского центра фармакотерапии, научный сотрудник Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова доктор медицинских наук, профессор.

Научные редакторы:

В. И. Сухарев — доктор биологических наук, профессор;

Е. А. Мозугенко — кандидат медицинских наук.

Рецензент:

Поляк М. С.

П 00 Антибиотикотерапия. Теория и практика / М. С. Поляк. — СПб. : ИнфомМед, 2010. — 000 с. ISBN

Книга посвящена основным вопросам рациональной антибиотикотерапии: как и почему следует выбирать тот или иной антимикробный препарат, его дозу и путь введения; какие опасные ситуации могут возникнуть в процессе антибиотикотерапии, как прогнозировать и предупреждать повреждающее действие противомикробных средств. Обращается внимание на необходимость грамотного сочетания антибиотиков. Специальный раздел посвящен ошибкам и просчетам при проведении противомикробной терапии. Рассматриваются перспектива применения новых и «старых» антибиотических препаратов, проблемы совершенствования микробиологического обеспечения этиотропного лечения.

В основу положен полувековой опыт работы автора по изучению антибиотиков и его лекции, прочитанные врачам различных клинических дисциплин по проблемам антибиотикотерапии.

Книга предназначена для практических врачей, клинических микробиологов и фармакологов.

Подписано в печать 16.09.2009. Формат 60 × 88¹/₁₆.
Гарнитура «Таймс». Объем 26,5 печ. л.
Тираж 0000 экз. Заказ №

Издательство «ИнформМед»
190005, Санкт-Петербург, Измайловский пр. 29
Тел/факс: (812) 251-16-94
E-mail: redkokasha@inform-med.ru
www.inform-med.ru

Отпечатано с диапозитивов ООО «ИнформМед»
в ГП ПО «Псковская областная типография»
180004, г. Псков, ул. Ротная, 34

ISBN

© Поляк М. С., 2010
© «ИнформМед», 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие
Условные сокращения
Глава 1. Антибиотики. Терминология. Основные положения рациональной антибиотикотерапии
Глава 2. Чувствительность возбудителя к антимикробным препаратам — краугольный камень антибиотикотерапии
2.1. Чувствительность и устойчивость возбудителя. Клиническое значение этих понятий
2.2. Спектр антимикробного действия антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов
2.3. Постантибиотическое действие
2.4. Парадоксы чувствительности. Почему антибиотики могут быть эффективны при устойчивой микрофлоре и неэффективны при чувствительной?
Глава 3. Клиническое значение фармакокинетики антимикробных препаратов
3.1. Концентрация антимикробных препаратов в крови
3.2. Концентрация антимикробных препаратов в тканях организма. Проникновение через гистогематические барьеры
3.2.1. Проникновение в ткани легких и дыхательных путей
3.2.2. Концентрация в печени
3.2.3. Концентрация в ткани почек
3.2.4. Проникновение в спинномозговую жидкость и мозг
3.2.5. Концентрация в костной ткани
3.2.6. Концентрация в мышцах
3.2.7. Проникновение в миокард
3.2.8. Проникновение в мягкие ткани (помимо мышц)
3.2.9. Концентрация в предстательной железе и сперме
3.3. Фармакокинетика антимикробных препаратов при патологии
3.3.1. Фармакокинетика при патологии почек
3.3.2. Фармакокинетика при патологии печени
3.3.3. Проникновение антимикробных препаратов в спинномозговую жидкость и мозг при заболеваниях центральной нервной системы
3.3.4. Влияние других патологических состояний на фармакокинетику антимикробных препаратов

Глава 4. Повреждающее действие антимикробных препаратов: клинические проявления, диагностика, профилактика	
4.1. Три типа повреждающего действия антибиотиков на организм человека	
4.2. Прямое токсическое действие антимикробных препаратов	
4.2.1. Нефротоксическое действие	
4.2.2. Гепатотоксическое действие	
4.2.3. Ототоксическое действие	
4.2.4. Нейротоксическое действие	
4.2.5. Токсическое действие на кровь и кроветворную систему	
4.3. Аллергенное действие антимикробных препаратов	
4.4. Биологическое (побочное) действие антимикробных препаратов	
4.4.1. Основные клинические варианты биологических повреждений при антимикробной терапии	
4.4.2. Дисбиотические расстройства	
4.4.3. Суперинфекция	
4.4.4. Реакция Яриша — Герксгеймера	
Глава 5. Сочетанное применение антимикробных препаратов	
Глава 6. Ошибки и просчеты в антимикробной терапии	
Глава 7. Антибиотикотерапия: проблемы и перспективы	
7.1. Новые антимикробные препараты. Возвращение «старых»	
7.2. Перспективы лабораторного обеспечения антимикробной терапии. Принцип достаточности	

ПРЕДИСЛОВИЕ

Эта книга посвящена лечебному потенциалу антимикробных средств, особая роль которых в терапии инфекций не нуждается в доказательствах. Очевидно и то, что применение антибиотиков требует грамотного подхода, предполагает соблюдение особых правил — это принято называть рациональной антибиотикотерапией. Антибиотики представляют собой нетрадиционную группу лекарственных средств уже потому, что обеспечивают лечебный эффект опосредованно: подавляя микроб — возбудитель заболевания, а непосредственно на организм человека действуют только как повреждающий агент. И если применение любого иного лекарственного средства предполагает, что врач должен знать основы фармакологии, то для антибиотикотерапии этого недостаточно: она требует знаний и в области клинической фармакологии, и клинической микробиологии. Возможно, это одна из причин интереса специалистов к антибиотикотерапии как к самостоятельной и далеко не всегда простой и очевидной дисциплине .

Предлагаемая вниманию читателя книга посвящена ряду тех проблем антибиотикотерапии, которые представляют собой ее научный базис. Почему так важна для успешного применения антимикробных препаратов чувствительность к ним возбудителя и почему так опасно не учитывать устойчивость микроорганизма к антибиотикам? Как антимикробные препараты ведут себя в организме человека, почему они могут быть опасны для пациента, какие допускаются просчеты и как возникают ошибки при назначении и применении антибиотиков? Эти и ряд других вопросов давно интересуют врачей, в том числе и автора данного издания, который посвятил изучению антибиотиков почти полвека.

Эта книга не справочник и не учебник. В ее основе лежат лекции, с которыми автору довелось выступать перед врачами разных клинических дисциплин и врачами-лаборантами медицинских учреждений. В 1963 г. автору было впервые поручено выступить перед коллективом врачей многопрофильной больницы с лекцией об антибиотиках в качестве сотрудника Ленинградского института антибиотиков. Потом их было прочитано много по различным аспектам антибиотикотерапии и для самой разной аудитории, в том числе многие годы для хирургов, педиатров, микробиологов Ленинград-

ской (потом Петербургской) МАПО (ЛенГИДУВ). Многие лекции были изданы в виде серии («Лекции по фармакотерапии» № 1–12) или опубликованы в журнале «Антибиотики и химиотерапия» (в разные годы он имел иные названия) и в клинических журналах; они включены в несколько монографий и методических пособий. Естественно, что сама форма настоящего издания, постоянно пополняемый объем информации, вполне объяснимая динамика взглядов на те или иные аспекты антибиотикотерапии потребовали существенной редакции, дополнения и изменения и текста, и, в некоторых случаях, самого смысла ранних публикаций. Но автор стремился сохранить все то полезное, что возникло в результате общения с коллегами. Их вопросы, их реакция, их заинтересованность в той или иной теме, наконец, те дискуссии, которые возникали после лекций, во многом определили круг обсуждаемых в книге вопросов и сделали слушателей фактически ее соавторами.

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГВ	—	агар Гивенталья — Ведьминой
ГЭБ	—	гематоэнцефалический барьер
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
МИК	—	минимальная ингибирующая концентрация
МПК	—	минимальная подавляющая концентрация
ПАД	—	постантибиотическое действие
ПАЭ	—	постантибиотический эффект
ПЖ	—	простатическая жидкость
ПСБ	—	пенициллинсвязывающий белок
ПТД	—	прямое токсическое действие
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
СГФ	—	скорость гломерулярной фильтрации
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
СМЖ	—	спинномозговая жидкость
FICI	—	fractional inhibitory concentration index (индекс действия сочетаний антибиотиков)

Антибиотики, как и вся группа антимикробных лекарственных средств, внесли неоценимый вклад в борьбу с инфекционной патологией человека и животных. Врачам последних поколений трудно представить себе драматизм таких диагнозов, как туберкулез, сыпной и брюшной тиф, пневмония, трахома, сифилис и многих, многих других каких-либо 60–70 лет тому назад. Тогда они звучали так же тревожно, как сегодня онкопатология или СПИД. И то, что в наше время при всей тяжести многих инфекционных заболеваний такой диагноз не вызывает особой тревоги у врача и ужаса у пациента, — во многом заслуга противомикробных лекарственных средств, которыми располагает современная медицина. Ни в коей степени не умаляя значимость всего комплекса лечебных мероприятий, необходимых для профилактики и лечения инфекций, нельзя не признать, что во многих клинических ситуациях антибиотики имеют первостепенное значение. Возврат к доантибиотической эпохе, о чем говорят в связи с распространением устойчивых к противомикробным средствам микроорганизмов, был бы просто трагедией для человечества. Недаром в ряде стран проблема антибиотикорезистентности возбудителей заболеваний отнесена к числу имеющих общенациональное значение.

Начало эры антибиотиков связывают с именем А. Флеминга (1881–1955), английского микробиолога, сыгравшего ключевую роль в получении первого антибиотика — пенициллина (в отечественной номенклатуре — бензилпенициллин). В 1928 г. он обнаружил, что некоторые штаммы нитчатых грибов, пенициллов, способны продуцировать антибактериальное вещество, названное им пенициллином. Позже, в конце 1930-х годов, А. Флеминг вместе с Г. Флори и Э. Чейном предприняли поистине героические усилия, чтобы получить это вещество в виде лекарственного средства. Этот труд принес свои плоды, и в 1940–1941 гг. были проведены первые экспериментально-клинические исследования лечебных свойств пенициллина, результаты которых оказались триумфальными и для авторов, и, главное, для больных.

Говоря о начале эры антибиотиков, необходимо упомянуть еще одно имя — З. Ваксман. Обычно о нем вспоминают как об ученом,

нашедшем стрептомицин. И это действительно было выдающимся достижением. В 1945 г. медицина получила уникальное оружие для борьбы с туберкулезом, этим особо социально значимым заболеванием. Куда менее известно, что З. Ваксман определил круг микроорганизмов -продуцентов, которые на многие годы стали основным источником новых антибиотических препаратов: почвенные актиномицеты, или стрептомицеты, дали нам аминогликозиды, тетрациклины, макролиды и многие другие антибиотики. К тому же З. Ваксманом был предложен сам термин «антибиотики».

Что же такое антибиотики и почему далее в тексте автор иногда уходит от этого понятного и привычного термина и заменяет его более громоздкими: «антимикробные соединения», «противомикробные препараты» и т. п.? Дело в том, что в последние годы произошло некое смещение понятий — термин «антибиотики» стал универсальным, обозначающим любое антимикробное лекарственное средство. На самом деле под антибиотиками автор термина З. Ваксман, а вслед за ним другие исследователи и врачи прошлых лет подразумевали только те противомикробные соединения, которые образовывались в результате жизнедеятельности микробов или клеток животных и растений. Фактически, если иметь в виду только те препараты, которые нашли клиническое применение, речь изначально шла о продуктах, образуемых микроорганизмами в процессе их вегетации. Вот их-то и называли антибиотиками, а другие препараты этиотропного действия, которые получали синтетическим путем (сульфаниламида, нитрофураны и нек. др.), выделяли в группу противомикробных химиотерапевтических средств. Это было тем более рационально, поскольку антибиотики тех лет обладали большим терапевтическим потенциалом и чаще всего были менее токсичны. Так продолжалось почти 20 лет. Потом было установлено, что если природным, биосинтетическим продуктам химическим путем придать несколько иную структуру, что-то убрать, а что-то добавить, то можно получить антибиотики с новыми полезными свойствами. Так, к антибиотикам, получаемым только биосинтетическим путем (их обычно называют «природными» — бензилпенициллин, тетрациклин, эритромицин и др.), добавились «полусинтетические антибиотики», сначала получаемые биосинтетически, а затем подвергнутые химической трансформации. Перечень полусинтетических антибиотиков огромен, сегодня это доминирующая группа противомикробных соединений — значительная часть пенициллинов, все цефалоспорины, многие макролиды, тетрациклины, аминогликозиды и т. д. (ампициллин, оксациллин, кларитромицин, доксициклин, амикацин и мн. др.).

Но одновременно специалисты пытались получить антибиотики (именно антибиотики, природный продукт) чисто химическим путем, без участия микроба-продуцента, справедливо полагая, что химический синтез может быть проще и дешевле биосинтетического процесса. В отдельных случаях это предположение оказалось справедливым. Первым антибиотиком, который сначала получили в результате культивирования микроба-продуцента, а затем в реакторе химическим (синтетическим) путем, был хлорамфеникол (левомицетин). Это произошло в 50-е годы прошлого столетия. Получить левомицетин путем химического синтеза оказалось проще, чем работая с капризным требовательным продуцентом. Синтетическим путем были получены и антибиотики других групп — монобактамы (азтреонам), карбапенемы. Но это были действительно антибиотики, структурно полностью или частично сходные с соединениями природного происхождения. Например, тому же азтреонаму, прежде чем он был получен путем химического синтеза, предшествовали длительные исследования антибиотиков-монобактамов природного происхождения, которые по разным причинам не нашли клинического применения.

Итак, повторим. Антибиотиками длительно называли химические соединения, обладающие антимикробными свойствами и имеющие полное или частичное структурное сходство с природными продуктами, образуемыми микробными, растительными или животными клетками. По способу получения их разделяли на биосинтетические (природные), полусинтетические и синтетические препараты. Остальные противомикробные лекарственные средства — сульфаниламиды, нитрофураны, хинолоны, ряд противотуберкулезных препаратов (изониазид, ПАСК и др.) — объединяли в группу химиотерапевтических средств синтетической природы. Серьезный «удар» по такой классификации нанесли фторхинолоны, строго говоря, не имеющие к природным соединениям никакого отношения: это те же модифицированные хинолоны, к которым относится налидиксовая кислота [2, 9]. Но терапевтический потенциал современных фторхинолонов и их переносимость организмом человека оказались столь близки к свойствам антибиотиков, что их тоже стали так называть. И это прижилось. Потом появились оксазолидиноны (линезолид). Это тоже группа химических соединений, по происхождению (по структуре и способу получения) никак не относящихся к антибиотикам, но линезолид уже сразу стали относить к антибиотическим препаратам. Автор не удивился, когда последовали работы, в которых сульфаниламиды и нитрофураны тоже стали называть антибиотиками.

Как относиться к такой ситуации? Вряд ли ее стоит драматизировать. Хотя автору все-таки ближе традиционное разделение на антибиотики и химиотерапевтические средства. И это наложило отпечаток на приведенный далее материал — многие группы противомикробных соединений (в том числе фторхинолоны) по возможности антибиотиками не называются.

Для терминологической универсализации, помимо смыслового (все препараты являются средствами противомикробной терапии), есть еще один повод, достаточно драматичный. Многие годы создатели антиинфекционных лекарственных соединений шли как бы параллельным курсом: одни искали их среди химических соединений, для других источником была живая природа и, прежде всего, микробы. Автор хорошо помнит заседания ученого совета Ленинградского института антибиотиков 1950–1970-х годов, когда изыскатели докладывали о десятках новых штаммов продуцентов антибиотиков, а химики — о новых производных «старых» антибиотиков. Иногда это были совершенно новые соединения, иногда — уже известные. Правда, до клинической практики доходили единицы. Остальные, абсолютное большинство найденных антибиотиков, оказывались в лечебном плане неперспективными, какие-то из-за токсичности, другие из-за неэффективности; иногда не удавалось решить проблему получения (выделения) нового вещества. Но само сознание, что поиск новых соединений эффективен, что «кладовая природы» неисчерпаема, порождало надежду, что, в конце концов, еще один ценный для медицины антибиотик будет найден. И это действительно происходило. Так было во всем мире. Однако надеждам до конца сбыться не удалось. Как бы ни был огромен мир микробов, он оказался не беспределен. Из года в год продуценты антибиотиков находили все реже, и новые производные старых антибиотиков, имевшие хоть какие-либо преимущества, полезные для клинической практики, стали скорее исключением, чем правилом. И синтез новых антимикробных препаратов очень редко приносил ценные плоды. Сегодня каждый новый антимикробный препарат — это редчайшая находка, к тому же очень дорогая и в буквальном, и в переносном смысле. Природа, фигурально говоря, дала человечеству шанс победить самые страшные в истории патологии, инфекционные заболевания (чума, холера, тифы и т. д.). Но поставила предел: оружие дано, распорядитесь им умело. А вот сумели ли мы действительно полноценно его использовать? И да, и нет.

Далее речь пойдет об устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, об ошибках при проведении антибиотикотерапии, об осложнениях при лечении инфекций, т. е. о том, насколько рацио-

нально современная медицина использует терапевтический потенциал антибиотиков и других подобных лекарственных средств.

Прежде чем перейти к «рациональности», необходимо еще раз подчеркнуть один важнейший момент в истории борьбы с инфекциями: сегодня рассчитывать на новые антимикробные препараты, на динамичное обновление номенклатуры антибиотиков не приходится. Если не случится научного прорыва (или чуда, как угодно), то в ближайшие годы медикам следует больше надеяться на свои знания в области фармакотерапии, на способность умело распорядиться тем, что уже есть. И все это на фоне ползучей микробной экспансии, на фоне иногда стремительного, иногда малозаметного распространения микроорганизмов, устойчивых к антимикробным средствам [1, 3, 15, 17] — устойчивым и первично (новые патогены), и вторично (штаммы, приобретшие резистентность к антибиотикам).

Возможно, поиск новых антибиотиков был бы более эффективен, если бы мы понимали, а зачем они вообще нужны микробам-продуцентам. Почему микроорганизмы их образуют? Прошло уже почти 70 лет, с тех пор как антибиотики стали объектом интенсивного изучения специалистами разных дисциплин — и химических, и биологических, но ответа на этот вопрос как не было, так и нет. Естественно, что первое суждение об их роли было как об оружии в борьбе за существование: одни микробы вытесняют другие с помощью антимикробных соединений. Но возникла масса сомнений: слишком малы те количества антибиотика, которые микроб образует в естественных условиях, да и микробы-ассоцианты сплошь и рядом не входят в спектр его действия. Может быть, это не оружие, а способ регуляции внутри самой популяции, способ селекции более жизнеспособных клеток и отсева менее жизнестойких? И такое предположение было высказано и, более того, ауторегуляторные процессы в популяции микроорганизмов известны, изыскатели и биотехнологи вынуждены с ними считаться. Но доказательств этой теории тоже нет, и практической реализации она не нашла.

В одной из сравнительно недавних публикаций [16] авторы предположили, что образование антибиотиков — это своеобразная сигнальная система между бактериями, «средство их межклеточного общения». Предполагается, что антибиотики, как сигнал, запускают ряд процессов, например, образование биопленок. Но тогда речь идет уже не только о межклеточной, а о межвидовой сигнальной системе. Такое предположение тоже высказывается. Более того, антибиотики называют «языком» микробного общения. Все это достаточно интересно, но малоубедительно. Безусловно, вопрос о природе антибиотиков, как продуктов микробного метаболизма, заслужи-

вает самого серьезного внимания не только с точки зрения биотехнологии процесса их получения, но и, может быть, для понимания того, как и почему они лечат. Однако на все эти вопросы пока ответа нет.

Исторический и терминологический экскурс полезен настолько, насколько лечащий врач сталкивается со всеми названными выше понятиями в различных пособиях и справочных изданиях. Проблемы, которые рассматриваются далее в этой книге, имеют отношение не к антимикробным препаратам вообще, а к антибиотикотерапии, к тому, что определяет ее рациональное применение при заболеваниях инфекционной природы.

Термин «рациональная антибиотикотерапия» прочно вошел в обиход российского медицинского сообщества и даже стал названием нескольких фундаментальных отечественных руководств [1, 6]. Иногда не без основания возражают: терапия не может не быть нерациональной, когда она нерациональна, ее вряд ли можно назвать «терапией». Это действительно так, если бы не одно важное обстоятельство. Выверенная, предельно точная или хотя бы строго стандартизованная противомикробная терапия была бы повседневной практикой, если бы проблема ошибок, неточностей и просчетов в этиотропном лечении не стояла так остро во всем мире, и в отечественной медицине в частности. Именно это имели в виду авторы упомянутых руководств, подчеркивая словосочетания «рациональная антибиотикотерапия», «рациональная антимикробная фармакотерапия» или еще что-то похожее. Об опасностях, которые таит непродуманное, неточное применение антибиотиков, говорили еще А. Флеминг и его последователи. Именно А. Флеминг впервые сформулировал базовые положения антибиотикотерапии. Это было в 1944 году. Пенициллин являлся тогда единственно реально применяемым (и то, очень и очень ограниченно) антибиотиком. Но еще имелся опыт применения сульфаниламидов, которые в 1935 г. открыл Г. Домак (G. Domagk). Врачи достаточно хорошо знали, что такое химиотерапия сифилиса препаратами ртути и мышьяка (ныне забытыми). Наконец, были фундаментальные работы Пауля Эрлиха, заложившего основы химиотерапии.

И А. Флемингу, и врачам, применявшим первые образцы пенициллина, к середине 1940-х годов уже было известно, что кокки в процессе пенициллинотерапии могут приобрести резистентность к антибиотику, что пенициллин может вызвать нежелательные реакции у больного, что он проникает не во все ткани организма, а если проникает, то не в равной степени. Все это позволило сформулировать положения, которые с полным основанием можно назвать

принципами рациональной антибиотикотерапии (или рациональной противомикробной терапии, что по сегодняшней терминологии одно и то же). Изначально их было пять. Не все формулировки сегодня выглядят современными, но если позволить себе не принципиальные, а лишь редакционные уточнения, то их можно сформулировать в виде трех следующим образом [3]:

1) антибиотик должен выбираться (назначаться) в соответствии с чувствительностью к нему возбудителя заболевания;

2) антибиотик должен назначаться в такой дозе (разовой и суточной) и вводиться в организм больного таким путем, чтобы обеспечить лечебную концентрацию в очаге воспаления (в месте вегетации возбудителя);

3) антибиотик должен назначаться в такой дозе (разовой, суточной и курсовой) и применяться таким способом, чтобы исключить или максимально ограничить его повреждающее действие на организм пациента.

Сегодня эти положения выглядят простыми, очевидными. Но это сегодня. Надо отдать должное автору, который сформулировал их в начале пути, в первые годы того периода, который столь велеречиво называют эрой антибиотиков. Они постоянно на слуху, хотя не все и не всегда помнят, что, рассуждая о чувствительности или резистентности возбудителя к выбираемому препарату, дозируя антибиотики, опасаясь их повреждающего действия, врачи следуют этим классическим положениям антибиотикотерапии. Два последних — универсальны для всех лекарственных средств, но первое специфично только для препаратов этиотропного действия. И в этом их принципиальная особенность, в этом их отличие от всех других лекарственных соединений. Тема чувствительности (резистентности) микроорганизмов к антимикробным препаратам не раз будет звучать в этом издании. При всей несомненной, неоспоримой важности любого положения рациональной антибиотикотерапии проблема выбора антибиотиков в соответствии с чувствительностью возбудителя была, есть и останется краеугольным камнем их клинического применения. Здесь еще далеко не все ясно, не все решено, есть достаточно серьезные основания для сомнений и дискуссий. Но совершенно очевидно, что выбор антибиотика без учета чувствительности к нему возбудителя заболевания чреват грубыми лечебными ошибками, которые часто невозможно исправить. И это лежит в основе не только клинической, но и экономической эффективности деятельности любого лечебного учреждения, в котором лечат больных с инфекционной патологией [3, 4, 8, 12, 15, 17].

Существует несколько классификаций антимикробных лекарственных средств. Их часто дифференцируют по механизму действия

на микроорганизм, по химической структуре. В отдельных случаях используют хронологический принцип: к термину «поколения» прибегают, порой не учитывая, что он скорее отражает особенности спектра действия групп антибиотиков, близких по структуре, чем временной фактор. Группировка антибиотиков по спектру действия является единственной классификацией, имеющей клинический смысл, поэтому она отдельно приведена в подразделе, посвященном чувствительности (резистентности) микробов к антибиотикам.

Химическая классификация антимикробных лекарственных средств, их группировка в соответствии с базовой химической структурой отдельных групп соединений тоже имеет практический смысл для клинициста. Иногда эти группы имеют близкий спектр действия (например, макролиды или тетрациклины), оговоримся только: близкий, но не совпадающий. Могут отмечаться общие закономерности в фармакокинетике (например, все аминогликозиды выводятся почками). Общей чертой может быть и повреждающий потенциал (например, все пенициллины оказывают незначительное прямое токсическое действие, а полимиксины, наоборот, выраженное).

Эти вопросы обсуждаются в соответствующих подразделах.

Представляется необходимым, отталкиваясь от химической классификации антибиотиков, пояснить ряд терминов, которые используются в справочных, методических и иных изданиях, посвященных противомикробной терапии. Эти термины широко применяются и в данной книге, поскольку они упрощают изложение материала, позволяя избежать многочисленных и ненужных повторений и перечислений препаратов. Речь идет о названиях групп антибиотиков, которые используют в том случае, если свойства этих препаратов в чем-то совпадают (бета-лактамы, цефалоспорины, гликопептиды, фторхинолоны и т. д.). Предлагаемый материал не имеет целью дать химическую классификацию антибиотиков, а лишь напоминает смысл отдельных наиболее часто упоминаемых в медицинской литературе терминов, отражающих структурные особенности молекул отдельных групп противомикробных средств.

Бета-лактамы (бета-лактамы, бета-лактамыды) Обширная группа антибиотиков, в молекуле которых обя-

зательным элементом присутствует бета-лактамное кольцо: 

Оно может быть одно, и тогда антибиотики называются монобактамами; может быть сочлененным с другим гетероциклическим образованием. В зависимости от того, что это за второе кольцо, различают пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы [1, 4–6.].

Пенициллины имеют в молекуле два сочлененных кольца: бета-лактамное и тиазолидиновое. Данную структуру называют 6-аминопенициллановая кислота (6-АПК), это структурная основа всех пенициллинов. Часто встречающееся в специальной литературе понятие «производные 6-АПК» обозначает, что речь идет о пенициллинах. Есть пенициллины природные (бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин) и полусинтетические (все остальные). Когда речь идет о полусинтетических пенициллинах, употребляют несколько терминов: — изоксазолиловые пенициллины — оксациллин, флоксациллин, диклоксациллин, флюксоксациллин; их же называют пенициллиназоустойчивыми пенициллинами;

- аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин и несколько других антибиотиков, не нашедших применения в отечественной медицинской практике);
- карбоксипенициллины (хорошо известный врачам карбенициллин, к ним же принадлежит и реже применяемый тикарциллин);
- уреидопенициллины (пиперациллин, мезлоциллин, азлоциллин) — антибиотики, обладающие преимущественной активностью в отношении *P. aeruginosa* (т. е. антипсевдомонадные пенициллины).

Цефалоспорины Наиболее обширная группа бета-лактамных антибиотиков и антибиотиков в целом [5, 6, 9, 10]. В их молекуле бета-лактамное кольцо сопряжено с дигидротиазиноновым кольцом. Данную структуру называют 7-аминоцефалоспориновой кислотой (7-АЦК), она обязательна для всех цефалоспоринов. Природные цефалоспорины малоактивны, поэтому в медицинской практике используют только полусинтетические производные 7-АЦК. Цефалоспорины делятся на четыре поколения, что связано с их противомикробным действием (см. соответствующий подраздел).

Среди **монобактамов** применение нашел только один антибиотик — азтреонам.

Основная структура молекулы **карбапенемов** имеет много общего со структурой 6-АПК, но с одним существенным отличием: если в первом положении в молекуле пенициллинов атом серы, то у карбапенемов атом углерода. Отсюда и название (carbonium — лат. углерод) — «пенициллин с углеродом» [8, 9].

Еще один часто встречающийся термин — **антибиотики-макролиды**, иногда просто **макролиды** [6, 7, 11]. Обычно при этом имеют в виду противобактериальные антибиотики эритромицин, он является природным антибиотиком, и полусинтетические препараты кларитромицин, азитромицин и др. Но надо иметь в виду, что

иногда говорят о макролидах, подразумевая полиены, противогрибные антибиотики, не имеющие отношения к названным выше. Название макролиды происходит от структурного элемента в молекуле этих антибиотиков, макролактонного кольца (или, иначе, макроциклического лактона). В макролактонном кольце может быть 14, 15 и 16 атомов, поэтому говорят о 14-, 15- и 16-членных макролидах. Примером первых является эритромицин, вторых — азитромицин, последних — спирамицин. Азитромицин имеет в макролактонном кольце атом азота, которого нет в структуре других макролидов. Поэтому в литературе бытует термин **азолиды** (азолы — гетероциклические соединения с атомом азота). Появился еще один термин, **кетолиды**, который широко используют в зарубежной, а в последнее время и в отечественной литературе, хотя пока речь идет об одном реально применяемом на практике антибиотике — телитромицине. Он является полусинтетическим производным эритромицина. Название кетолид происходит от кетогруппы в молекуле антибиотика (keto-) и лактонного кольца (olide). Телитромицин отличается от других макролидов действием на устойчивые кокки, о чем пойдет речь в соответствующем подразделе.

Еще один термин, пришедший из химии и прочно обосновавшийся в медицинской литературе, — **тетрациклины** [1, 6, 8]. Очевидно, что название происходит от перевода с латинского «четыре цикла», четыре кольца, составляющих основу их молекулы. Из природных тетрациклинов сохранил свою значимость как лечебный препарат только тетрациклин. Среди полусинтетических производных антибиотиков тетрациклиновой группы широко применяют доксициклин, второе рождение переживает миноциклин. Кроме того, на основе миноциклина получено новое соединение — тигециклин, химическая природа которого **глицилциклин**. Этот термин в настоящее время стал достаточно популярным, поскольку с получением глицилциклинов связывают возможное появление антимикробных препаратов с новыми свойствами.

Исторически одна из первых групп антибиотиков была объединена под названием, происходящим от химической природы этих соединений, — **аминогликозиды** (включающие в молекулу аминоксахара) [1, 4, 5]. Аминогликозиды получают биосинтетическим путем (стрептомицин, канамицин, гентамицин, тобрамицин) или путем трансформации молекулы природных аминогликозидов: амикацин является производным канамицина, а нетилмицин — сизомицина (последний в наше время сам по себе не применяется из-за отсутствия каких-либо преимуществ перед более доступным гентамицином).

Когда имеют в виду природный антибиотик ванкомицин, нередко упоминают название, отражающее его химическую природу, — **гликопептид** [5, 6, 12]. Фактически гликопептиды и липопептиды представляют собой целую группу антибиотиков, как природных, так и полусинтетических (тейкопланин, даптомицин, телаванцин, оритаванцин и др.). Но одни из них еще не нашли в нашей стране широкого клинического применения, другие находятся на стадии изучения, третьи себя не оправдали. Тем не менее термин гликопептиды следует помнить.

В последние 10–15 лет во всех руководствах и справочниках чрезвычайно часто упоминаются хинолоны, а еще чаще фторхинолоны. Название отражает химическую природу соединений, они 4-хинолоны. Современные хинолоны имеют в 6-м положении атом фтора и являются производными 6-фтор-4-хинолон-3-карбоновой кислоты. Некоторые фторхинолоны последних лет содержат не один, а два или три атома фтора в разных положениях [2, 6, 9]. Все хинолоны, в том числе фторированные, являются продуктом химического синтеза и, строго говоря, не являются антибиотиками, если не имеют в виду их значительный лечебный потенциал, не уступающий активности лучших представителей семейства природных и полусинтетических антибиотиков. Химическая структура хинолонов отличается пластичностью, она относительно легко поддается трансформации, почему их число постепенно увеличивается. В частности, оказалось, что могут быть получены хинолоны, не содержащие атом(-ы) фтора, но отличающиеся высокой антимикробной активностью.

Есть несколько распространенных в медицинской среде химических терминов и для **противогрибных препаратов** [13] — в том числе, **полиены**. Число антибиотиков-полиенов ранее было значительным. К ним относились нистатин, амфотерицин В, микогептин, леворин и многие другие. Сегодня в медицинской практике используют только два полиена: амфотерицин В и, ограниченно, нистатин. Название полиен пришло из химии. Оно обозначает наличие в циклической молекуле антибиотика нескольких двойных связей. Одной из причин, по которой полиены перестали доминировать в лечении грибных инфекций, стало внедрение в медицинскую практику **азолов**. Это еще один распространенный в медицинской литературе термин, обозначающий принадлежность антимикробного средства к определенной группе противогрибных препаратов. Азолы — синтетические пятичленные гетероциклические соединения, в молекуле которых содержится один или более атомов азота. Все лекарственные азолы делятся на имидазолсодержащие — их обычно называют

просто **имидазолы** (миконазол, кетоконазол) — и **триазолы** (флюконазол, итраконазол, вориконазол).

Из химии пришли в медицинскую литературу такие прижившиеся названия групп антимикробных препаратов, как **сульфаниламиды**, **нитрофураны** (фурадонин, фурагин), **нитроимидазолы** (метронидазол) и некоторые другие. Однако наиболее часто используют термины, приведенные выше. Их необходимо помнить, чтобы ориентироваться не только в содержании соответствующих изданий, но и в самих свойствах противомикробных препаратов: как уже отмечалось, принадлежность лекарственного соединения к определенной группе дает важную информацию о лечебном и повреждающем потенциале лекарственного средства.

Коль скоро речь идет о терминах, приведем еще одну очень важную рекомендацию. И врачу, и фармацевтическому работнику следует ориентироваться только на основные, «непатентованные» названия антимикробных препаратов (и не только их). Сейчас врачи нередко выписывают тот или иной антибиотик, указывая его коммерческое, фирменное название. Более того, автор столкнулся с тем, что аптечный работник знал коммерческое название антибиотика, но не знал основного и не мог порекомендовать этот же препарат, но другого производителя. Конечно, врач имеет право судить о качестве лекарственного средства, выпускаемого той или иной фирмой. Увы, у разных производителей оно не всегда совпадает. Но первым в рецепте должно стоять основное название препарата, а уже потом (если в этом есть необходимость) фирменное. Интересные данные в этой связи были опубликованы в одном американском журнале в 2007 г. [14]. Автор проанализировал коммерческие названия антибиотиков и нашел 55(!) совпадающих, причем антимикробных препаратов самых различных групп. Одно и то же название могли носить два-три абсолютно разных антибиотика, не имеющих ничего общего. Об этом нужно помнить. Кроме того, отказ врача от фирменных (коммерческих) названий препаратов или их использование только в исключительных случаях, когда для этого есть очевидные основания, — это и вопрос медицинской этики.

Литература

1. *Навашин С. М.* Рациональная антибиотикотерапия / С. М. Навашин, И. П. Фомина. — М. : Медицина, 1982. — 495 с.
2. *Падейская Е. Н.* Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике / Е. Н. Падейская, В. П. Яковлев. — М. : Логата, 1998. — 351 с.

3. Поляк М. С. Основы антибиотикотерапии / М. С. Поляк. — СПб. : Анатолия, 2003. — 53 с.

4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / ред. Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов. — М. : МАКМАХ, 2002. — 379 с.

5. Противомикробные и противовирусные средства. — Вып. 3. — М. : РЦ «Фармединфо», 1998. — 456 с.

6. Рациональная антимикробная фармакотерапия / под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. — М. : Литтерра, 2003. — 1001 с.

7. *Страчунский Л. С.* Макролиды в современной клинической практике / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. — Смоленск : Русич, 1998. — 303 с.

8. *Чемберс Г.* Антимикробная терапия / Г. Чемберс, У. Петри, Д. Беннет [и др] // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / по ред. А. Г. Гилмана. — Т. III. — М. : Практика, 2006. — С. 878–1010.

9. *Яковлев В. П.* Антибактериальная химиотерапия в неинфекционной клинике: новые бета-лактамы, монобактамы и хинолоны / В. П. Яковлев. — М. : ВИНТИ, 1992. — 202 с.

10. *Яковлев С. В.* Цефалоспориновые антибиотики 4 поколения. Цефепим / С. В. Яковлев, В. П. Яковлев. — М. : АКХМ, 2005. — 211 с.

11. *Ackermann G.* Drugs of the 21st century: telitromycin (HMR 3647) — the first ketolide / G. Ackermann, A. Rodloff // J. Antimicrob. Chemother. — 2003. — Vol. 51, № 2. — P. 497–511.

12. *Aksoy D.* New antimicrobial agents for the treatment of Gram-positive bacterial infections / D. Aksoy, S. Unal // Clin. Microbiol. Infect. — 2008. — Vol. 14, № 5. — P. 411–420.

13. *Ashley E.* Pharmacology of Systemic Antifungal Agents / E. Ashley, R. Lewis, J. Lewis [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 43. — S. 1, P. 28–39.

14. *Berger S.* By Any Other Name: Ambiguity in Marketing Proprietary Anti-Infective Agents / S. Berger // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 44, № 1. — P. 65–68.

15. *Giske C.* Clinical and Economic Impact of Common Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli / C. Giske, D. Monnet, O. Cars [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2008. — Vol. 52, № 3. — P. 813–821.

16. *Hoffman L.* Microbial Recognition of Antibiotics: Ecological, Physiological, and Therapeutic Implications / L. Hoffman, D. D'Argenio, M. Bader, S. Miller // Microbe. — 2007. — Vol. 2, № 4. — P. 175–181.

17. *Jones K.* Contemporary *in vitro* spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18 569 strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2001) / K. Jones, H. Sader, M. Beach // Intern. J. Antimicrob. Agents. — 2003. — Vol. 22. — S. 1, P. 551–556.

ГЛАВА 2

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЯ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ — КРАЕУГОЛЬНЫЙ КАМЕНЬ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

2.1. Что такое чувствительность и устойчивость возбудителя. Клиническое значение этих понятий

С понятием чувствительности микроорганизма, возбудителя заболевания, к противомикробным лекарственным средствам, равно как и с понятием устойчивости, врач сталкивается постоянно. Они являются обязательными для инструкций по применению антибиотиков и других химиотерапевтических средств, непременно присутствуют в методических материалах, стандартах, учебниках и руководствах, других документах, если речь идет о противомикробной терапии. И это не случайно.

Чувствительность — основа основ рационального выбора антимикробного средства при лечении любой инфекции, а устойчивость — повод для того, чтобы не применять препарат. Антибиотикограмма, поступающая в клинику из микробиологической лаборатории, является своего рода и методическим, и юридическим документом, объясняющим действия врача, назначившего пациенту противомикробное средство [2].

Казалось бы, все просто: и для клинициста, делающего свой выбор по антибиотикограмме, и для микробиолога, который судит о результатах проведенного им исследования на основании вполне легитимных, утвержденных Минздравом табличных данных. Все просто — и в то же время непросто, очевидно — и не очень. Чувствительность возбудителя к антимикробному препарату, неоспоримо, является краеугольным камнем антимикробной терапии [5, 8, 9, 89]. И в то же время надо понимать, почему в жизни все не так гладко, не так очевидно. Почему порой между заключением микробиолога и результатом терапии возникают противоречия: антибиотик лечит, когда не должен, и не лечит, хотя в антибиотикограмме черным по белому написано, что возбудитель к нему чувствителен. К этому вопросу мы еще вернемся в специальном подразделе. Но начинать надо с уяснения того, что стоит за понятием чувствительности или устойчивости микроба к антибиотикам. Почему есть особый, клини-

ческий вариант этих понятий, не соответствующий так называемому микробиологическому. Но главное, почему, с одной стороны, они исключительно важны, а с другой — к ним следует относиться критически и понимать их относительную ценность. То есть вопрос при всей его сложности и многоплановости имеет серьезный практический смысл. Понимание проблемы — важное условие грамотного, не стереотипного, не случайного, а зачастую безошибочного выбора и применения противомикробных лекарственных средств.

Не вдаваясь в детали, интересные только специалистам, остановимся на характеристике таких понятий, как чувствительность и устойчивость возбудителя, имея в виду интересы клиницистов — и лечащих врачей, и микробиологов, обеспечивающих лабораторное обоснование антибиотикотерапии. Встречаясь в качестве лектора с коллегами автор часто вспоминал один из эпизодов. На экзамене в аспирантуру претендентку спросили, что она имеет в виду, называя микроб чувствительным. Удивленная вопросом будущая аспирантка ответила: если микроб не дает роста в присутствии антибиотика, он чувствителен, а если растет — устойчив. Экзаменатор уточнил: «Если в пробирке со средой 1 мг/мл антибиотика и роста нет, микроб тоже чувствителен?». Последовал положительный ответ. «А если концентрация антибиотика 1 г/мл?». Тут девушка, почувствовав подвох, задумалась. Этот маленький пример приведен для того, чтобы начать экскурс в внешне относительно несложный, но на самом деле очень непростой вопрос, что же в действительности стоит за понятием «чувствительность» или его антитезы — «резистентность».

Надо сразу же заявить один очень важный тезис: те понятия, которыми пользуются медики для характеристики возможности (или невозможности) действия антибиотика на микроб при лечении человека, условны. Это витральный прогноз той возможной ситуации, при которой микроб будет подавлен лекарственным средством, если антибиотик встретится с возбудителем в предположительной концентрации, той концентрации, которая теоретически может быть достигнута в очаге воспаления.

Если вернуться к вопросу придирчивого экзаменатора, то надо сказать, что он был не вполне корректен, потому что не уточнил: о какой чувствительности к противомикробным агентам идет речь. Есть «микробиологическое» понимание этого термина, в упрощенном виде сводящееся к тому, действует препарат на микроб или не действует. Он может действовать на микроорганизм в сколько-нибудь реальной концентрации и может не действовать, причем практически в любой концентрации. Как ни увеличивай количество многих противобактериальных антибиотиков, они на большинство

патогенных грибов действовать не будут. В данном случае доминирующим является качественный факт: действует или не действует.

Для всех тех, кто обеспечивает лечебный процесс, микробиологическая чувствительность значения не имеет. Есть другая чувствительность (или устойчивость) микроба к антибиотикам и прочим химиотерапевтическим средствам, ее часто называют (не очень удачно, но в практическом отношении точно) клиническая чувствительность. Это значительно более сложное понятие, включающее несколько составляющих:

1) концентрация антимикробного препарата, которая необходима для подавления репродукции (размножения) микроорганизма;

2) безопасная для человека концентрация антимикробного препарата (предельно допустимая в организме человека концентрация лекарственного средства);

3) реально достижимая в крови человека концентрация антимикробного препарата при введении его в дозе, не создающей в организме опасной для человека концентрации.

Казалось бы, все очевидно: антибиотика должно быть достаточно, чтобы подавить микроб, но недостаточно, чтобы оказать повреждающее действие на организм человека. Однако представим себе, что антимикробное вещество применяют местно — повреждающая концентрация в этом случае будет достаточно велика, особенно если антибиотик плохо всасывается с поверхности кожи или грануляций (а таких большинство). Другая ситуация, когда применяют раствор антимикробного средства для промывания полостей (например, мочевого пузыря или вскрытого гнойника), третья — если антибиотик вводят интратрахеально. В последнем случае лечащий врач приближается к возможности создания концентраций, которые мало чем будут отличаться от содержания антибиотика в организме больного, достижимых при так называемом системном введении. Впрочем, как правило, значительную часть интратрахеально введенного препарата больной «выкашливает». И наконец последний вариант — антибиотик введен парентерально или орально (в последнем случае, если он всасывается из кишечника). Тогда его концентрации в крови, опасные для больного, создаются при использовании доз, меньших, чем во всех других названных ситуациях. Отсюда названное выше важное ограничение — ориентиром является концентрация в крови, причем при самом «опасном» способе введения, парентеральном или оральном (если препарат вводят только через рот). Посыл абсолютно верен, безопасность больного — прежде всего. Но уже сразу проявляется условность такого подхода для интерпретации понятий чувствительности и устойчивости. Медицина еще очень далека

до того, чтобы иметь одно понимание чувствительности для препаратов, используемых местно, другое — при их введения в полости, третье — при парентеральном введении. Этот вопрос даже не рассматривается. Что же касается концентраций антибиотиков не в крови, а в тканях, то нельзя сказать, что этот показатель совсем отбрасывается, его учитывают (о этом чуть позже), но в очень ограниченной степени. Показателей чувствительности, ориентированных на локализацию возбудителя в большинстве тканей, практически нет.

Итак, повторим: определяя, чувствителен микроб к антимикробным препаратам или устойчив к ним, исходят из трех элементов:

- концентрация, которая необходима для того, чтобы предупредить рост микроба; ее определяют *in vitro* и называют минимальной подавляющей концентрацией (МПК) или, ориентируясь на англоязычную терминологию — минимальной ингибирующей концентрацией (МИК), что одно и то же;
- концентрация, которая является предельно допустимой, превышение которой чревато развитием прямого токсического действия антибиотиков на организм больного;
- концентрации, которые реально достижимы при введении лекарственного средства, в дозе, не создающей концентрации выше предельно допустимой.

При сопоставлении этих трех показателей становится очевидным, что называть чувствительностью микроба к антибиотику, а что — резистентностью. Если при введении антимикробного препарата в дозе, не создающей опасные для человека концентрации в организме больного, эти концентрации в крови больного достаточны для подавления размножения микроба, то возбудитель чувствителен. Если концентрации в крови недостаточны для подавления репродукции микроба, то он устойчив. То же самое, можно сказать и по-другому, вспомнив, что лечебный эффект антибиотиков целиком и полностью зависит от того, подавляет препарат микроб или не подавляет. Если возбудитель заболевания чувствителен к антимикробному препарату, значит, лечебный эффект возможен. Антибиотик, введенный в установленной дозе, способен обеспечить терапевтическое действие. Если микроб устойчив к противомикробному препарату, то антибиотик, введенный в безопасной для больного дозе, обеспечить лечебный эффект не в состоянии. Но, кроме понятий «чувствителен» и «резистентен», в возможной характеристике микроба есть еще одна: «малочувствителен» или, как сегодня чаще говорят, «промежуточен» (по чувствительности). В этом случае ни по сути явления, ни по договоренности нет цельного понимания, хотя само по себе такое понятие закономерно. Смысл (или лучше сказать,

«смыслы»), который вкладывают в категорию «промежуточный» следующий. Во-первых, как уже упоминалось, в некоторых тканях возможно создание концентраций, которые больше, чем в крови, порой намного. В соответствующей главе этот вопрос специально разбирается. Напомним, в качестве примера, что аминокликозиды создают в ткани почек значительно большие концентрации, чем в крови. То же можно сказать о цефалоспориновых и пенициллинах. Рифампицин и тетрациклины проникают в печень в значительных количествах, многократно превышающих концентрации антибиотика в крови. То же можно сказать о макролидах; их концентрации также в десятки и сотни раз больше внутри клеток, чем в крови, и т. д. По мнению сторонников понятия «промежуточная чувствительность», оно дает возможность с успехом использовать антимикробные препараты, когда речь идет о локализации патологического процесса в тканях, в которые данный препарат проникает в высоких концентрациях, а подавление возбудителя заболевания, требует несколько больших концентраций, чем чувствительные микроорганизмы. Можно сказать, что микроб чувствителен только в определенных тканях. Это частный случай. Далее будет показано, что есть антибиотики, которые, в отличие от подавляющего большинства, можно использовать в больших, и даже очень больших дозах, без реальной угрозы проявления прямого токсического (органотропного) действия. Это те препараты, органы-мишени для которых в организме человека «спрятаны» за высокоселективными гистогематическими барьерами. Такие лекарственные средства автор относит к «антибиотикам широкого дозирования». К ним обычно принадлежат препараты, доза которых может превышать 100–150 мг/кг в сутки. К их числу относятся многие пенициллины: бензилпенициллин, ампициллин, карбенициллин, пиперациллин и др. У пенициллинов в организме человека есть одна реальная мишень для токсического действия — кора головного мозга. Но ткань мозга отгорожена от тока крови гематоэнцефалическим барьером, очень трудно преодолеваемым бета-лактамами, и не только ими, правда, при условии, если оболочки мозга не воспалены. Во всех остальных случаях осложнение, возбуждение коры, проявляется исключительно редко. Например, бензилпенициллин можно применять в суточной дозе и 100 000 ЕД/кг, и 500 000 ЕД/кг. В недавнем прошлом модно было использовать и еще большие дозы. Но, поскольку при таких мега-дозах концентрация антибиотика в крови переставала нарастать, от них отказались. Безусловно, хорошая переносимость некоторых антибиотиков, возможность их назначения в значительных дозах без угрозы проявления повреждающего действия дает возможность

преодолеть устойчивость возбудителя за счет создания благодаря большой дозе высоких концентраций препарата в крови. Но устойчивость микроба и в подобном случае все-таки должна быть ограниченной. Отсюда — промежуточная чувствительность.

Есть и еще одно объяснение необходимости понятия промежуточная чувствительность. Концентрация в крови — это не застывший показатель, а динамично меняющаяся величина. Если изобразить ее в виде кривой после однократного струйного внутривенного введения, то сначала она является максимальной, затем происходит ее быстрое снижение из-за того, что антибиотик распределится по всем тканям (этот период называют альфа-фазой), а затем идет постепенное снижение концентрации в крови из-за выведения чужеродного вещества (антибиотика) почками, или печенью, или тем и другим (первое значительно чаще и интенсивнее). Этот период получил название бета-фазы. Возникает естественный вопрос, какую же концентрацию иметь в виду: ту, которая в альфа-фазе, или ту, которая бывает перед очередным введением препарата, либо в какой-то иной временной точке. Об этом так и не договорились. Естественно, что кратковременно имеющаяся максимальная концентрация в альфа-фазе не годится как показатель для чувствительных штаммов — слишком краток период действия наибольшей концентрации на микроб. А вот для характеристики промежуточных по чувствительности микроорганизмов эта величина может быть полезной. Если МПК меньше реальной высокой концентрации сразу после введения препарата, это может привести к частичной гибели популяции микроба, особенно если она гетерогенна; это же может способствовать депонированию антибиотика в тех структурах, где он оказывает противомикробное действие. А все это вместе взятое способно дать клинический эффект при, казалось бы, малой чувствительности возбудителя к антибиотикам *in vitro*. Промежуточная чувствительность представляет собой своеобразную «буферную зону». Она заставляет задуматься: микробиолога — о том, как уточнить бактериологический диагноз; клинициста, если он понимает суть основных характеристик антимикробных препаратов, — какой антибиотик при подобной чувствительности может использоваться, а какой лучше не назначать.

К вопросу о чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам мы будем возвращаться еще не раз. Значимость проблемы «чувствительность — резистентность» очень велика [31, 60, 83, 85, 101, 104]. И хотя есть серьезные основания быть неудовлетворенными и методикой определения чувствительности, и существующей практикой клинической реализации этого показателя

(об этом далее), тем не менее характеристика чувствительности возбудителя была, есть и будет краеугольным камнем химиотерапии.

Выше при обсуждении понятия «чувствительность микроба к антибиотикам» неоднократно упоминались подавляющие концентрации, те количества антибиотика, которые *in vitro* обладают способностью предотвратить рост популяции возбудителя. Вместе с тем любой врач, вне зависимости от его специализации, знает или, по меньшей мере, слышал, что чувствительность микроорганизмов к антибиотикам обычно определяется методом дисков. Этот метод скорее качественный, чем количественный. Во всяком случае, с его помощью подавляющие концентрации определить невозможно.

Итак, есть разные методы определения чувствительности: одни дают количественную информацию о чувствительности (или резистентности) микроба, другие — качественную. Хотя в литературе, особенно давней, читатель может найти упоминания о нескольких методах определения чувствительности, на самом деле речь идет о двух из них [3, 4]. Первый — это метод серийных разведений (у него несколько чисто технических вариантов) и второй — метод диффузии антибиотика в засеянный питательный агар. Раньше он тоже был в нескольких вариантах (антимикробный препарат мог находиться в разных носителях или, как часто говорили, в разных резервуарах). Сегодня таким носителем являются, фактически, только диски. Есть еще и третий вариант метода определения чувствительности (резистентности), так называемый E-тест, сочетающий метод серийных разведений и диффузионный метод. Он не очень популярен, дорог, но вполне легитимен.

Микробиологи хорошо знакомы с техникой исследования, клиницистам же ее детали вряд ли нужны. А вот понимать суть двух основных лабораторных исследований чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам необходимо всем врачам. В том числе и лечащим, тем из них, которые в своей практике используют противомикробные лекарственные средства. Только понимая степень информативности исследований, выполненных с использованием того или иного метода, врач может критически оценить надежность, а главное, достаточность полученного анализа, только тогда он сможет правильно сформулировать требования к аналитической службе и грамотно, на равных обсудить с микробиологом результат исследования. К сожалению, сейчас этого часто нет. Да и пользуются микробиологи методом серийных разведений непозволительно редко, отдавая предпочтение более простому и экономичному методу дисков. Клиницисты, в свою очередь, и не требуют иного, хотя, кто, как не они, должны быть в этом заинтересованы. Данный вопрос целесообразно кратко обсудить.

Метод серийных разведений, как уже говорилось, предполагает установление *in vitro* той наименьшей (минимальной) концентрации, которая предупреждает развитие популяции микроба или, попросту говоря, подавляет размножение микробных клеток. Заметим, не убивает микроб, а только предупреждает его размножение (репродукцию). Для установления этой МПК стерильно, в пробирках (чаще) или в иных емкостях готовят серию разведений антимикробного препарата в питательной среде. Обычно используют двукратные разведения, например 0,5 мкг/мл, 1 мкг/мл, 2 мкг/мл, 4 мкг/мл, 8 мкг/мл и далее. Но это не обязательно; можно брать и иную размерность, например, 1, 2, 3, 4, 5 мкг/мл и т. д. Редко, обычно в научных целях, так поступают. Но более чем двукратные разведения использовать не принято — результат становится в этом случае слишком неопределенным. Итак, при стандартном анализе берут серию двукратных разведений антибиотика в питательной среде. После этого в питательную среду вносят строго определенное количество клеток изучаемого микроба. С этой целью по стандарту мутности (чаще) или с использованием нефелометра (реже) готовят взвесь микроба в питательной среде, которую вносят в уже заготовленные емкости с разведенным в такой же питательной среде антимикробным препаратом. Обычно для посева используют инокулюм, в конечном итоге содержащий в 1 мл среды с раствором антибиотика 500 000 микробных клеток. Есть исключения, но, как правило, используют именно такую «микробную нагрузку». Естественно, должны быть контроли: питательной среды — ей полагается быть изначально стерильной, и микроба — он должен быть живым и давать рост в питательной среде без антибиотика, причем типичный для данного микроорганизма, взятого в достаточно большой дозе ($5 \cdot 10^5$ клеток). Затем все посева помещают в термостат (для большинства микробов при 35–37 °С). Инкубация продолжается 18 ч. После этого учитывают результат. Если контроли не выявили каких-либо отклонений, то МПК определяют следующим образом. Находят последнюю по наименьшему содержанию антибиотика пробирку, в которой еще нет роста микроба. Эту концентрацию и считают ингибирующей, т. е. МПК. Например, если ряд разведений составлял от 1 до 32 мкг/мл, в пробирке с 1, 2 и 4 мкг/мл рост есть, а в следующей пробирке с 8 мкг/мл роста нет, то МПК составит 8 мкг/мл. Иногда в заключении используют размерность не на миллилитр, а на литр среды (в зарубежных научных статьях это встречается достаточно часто). Тогда в заключении будет написано, что МПК 8 мг/л, что соответствует 8 мкг/мл (напомним, что 1 мг = 1000 мкг).

Выше несколько раз упоминалась питательная среда. В мировой практике, как правило, используют бульон Мюллера — Хинтона. Эта относительно несложная по составу питательная среда, которая была создана в 1940 г. совсем не для определения чувствительности микробов к антибиотикам (бензилпенициллин еще был в виде опытного образца), оказалась наиболее пригодной со всех точек зрения: по эффективности, доступности, цене. Этим она отличалась от других испытанных с данной целью сред. Требования к ее качеству очень высоки. В противном случае результаты исследования могут оказаться непредсказуемыми. Об этом иногда забывают. Метод серийных разведений не обязательно реализуется в пробирках, могут использоваться плашки (например, аналогичные используемым в иммунологии). В этом случае говорят о микроразведениях. Это достаточно популярный вариант техники метода серийных разведений за рубежом. Существует способ реализации метода серийных разведений в плотной среде, когда двукратные разведения антибиотика готовят в агаризованной среде Мюллера — Хинтона. Этот вариант удобен, когда необходимо определить чувствительность к антибиотикам нескольких штаммов. Точечный посев на одну чашку со средой с помощью специального устройства можно сделать сразу для нескольких десятков штаммов. Это очень экономит и время, и материалы. Качество исследования при этом не страдает. Кроме того, необходимо упомянуть, что классическая плотная и жидкая среда Мюллера — Хинтона не всегда оптимальна, например, при определении чувствительности к антибиотикам гонококков, пневмококков, гемофильных палочек и некоторых других. В этих случаях используют среду Мюллера — Хинтона с определенными добавками или специальные среды (например, гонококковый агар). Важно подчеркнуть, что соблюдение всей совокупности требований к компонентам и технике анализа является важнейшим условием его проведения. Без его соблюдения аналитическое исследование не только бесполезно, но и вредно, поскольку результат дезориентирует и микробиолога, и клинициста (а в конечном итоге страдает больной). Если в лечебном учреждении нет всего необходимого для проведения анализа, его лучше не делать. И еще одно замечание. Сейчас во многих клинических лабораториях есть аппараты (приборы) для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Принцип работы подавляющего большинства существующих моделей таких устройств — метод серийных разведений, но в автоматическом режиме. Следует заметить, что аппаратное оформление подобных исследований — дело, безусловно, полезное, когда речь идет о необходимости осуществления анализов в большом количестве.

стве. При этом требования к качеству остаются прежними. Автоматические приборы предполагают не менее высокое качество и стандартность «расходных материалов», а в чем-то даже большие, чем обычные лабораторные исследования. В противном случае возможны и ошибки, и сбои. По мнению автора, пользоваться подобными устройствами могут только те микробиологи, которые умеют все делать своими руками и глубоко знают проблему. Слепая вера в качество выполненного прибором анализа недопустима, вредна.

Итак, исследование выполнено, результат получен. Выявлена та минимальная подавляющая концентрация, которая предупреждает рост микроба. Теперь необходимо оценить полученную величину. Для этого существуют табличные данные, в которых для каждого микроба или группы микробов приведены МПК конкретного антибиотика, свидетельствующие о чувствительности или резистентности микроорганизма. Если МПК равна или меньше такой-то величины, то микроб к данному антибиотику чувствителен, если МПК от такой-то до такой-то величины, то он промежуточен по чувствительности, а если МПК больше последней — то микроб устойчив. Например, пневмококк будет чувствителен к бензилпенициллину, если установленная МПК не более 0,06 мкг/мл. Он считается промежуточным по чувствительности, если МПК в пределах от 0,12 до 1 мкг/мл, а если МПК 2 мкг/мл и более, то микроб устойчив. И так для каждого антибиотика. Откуда берутся эти табличные показатели, уже говорилось — это результат сопоставления тех концентраций, которые достижимы в организме при введении препарата в безопасной для человека дозе и тех количеств, которые необходимы для подавления роста микроба. Если эти величины сопоставимы, то есть смысл определять чувствительность микроба к данному препарату, если нет, то микроб просто не входит в спектр действия данного антимикробного средства. Но, о чем не говорилось и что важно, установленные критерии чувствительности обязательно проходят клиническую проверку. Выглядит просто, но на самом деле эта простота кажущаяся: установление показателей чувствительности — длительный, кропотливый и многоцентровой труд, продукт сомнений и дискуссий. Недаром отечественных национальных критериев пока нет — для этого необходимы серьезные затраты и специальные структуры. Самым слабым местом существующих критериев чувствительности является ориентир при их установлении на некие средние показатели фармакокинетики, переносимости, подавляющего действия на микроорганизм: некий среднестатистический больной, некий среднестатистический штамм. А антибиотиком лечат конкретного пациента с определенным заболеванием, вызванным

отнюдь не виртуальным штаммом. К этому вопросу автор более подробно возвращается в разделе, посвященном перспективам противомикробной терапии, считая индивидуализацию оценки чувствительности возбудителя к антибиотикам важным этапом в решении многих проблем химиотерапии инфекций (а лучше сказать, неувязок в этом вопросе). Но это будет достигнуто не сегодня и не завтра, это будущее. А сегодня существует метод серийных разведений, существуют критерии оценки чувствительности микроба к антибиотикам, установленным для этого метода, и всем этим надлежит пользоваться — во всех показанных случаях и грамотно.

Но метод серийных разведений — это только один из двух базовых способов определения чувствительности. Его, к сожалению, недопустимо редко используют в отечественных клиниках (почему «недопустимо», поясним несколько позже). Более традиционными являются результаты определения чувствительности возбудителя к антибиотикам **диск-диффузионным методом (методом дисков)**. Технически его использование выглядит следующим образом. На поверхность питательной среды, разлитой и застывшей в чашках Петри, наносят взвесь изучаемого микроба в изотоническом растворе натрия хлорида. В качестве питательной среды используют уже упоминавшийся агар Мюллера — Хинтона или отечественную среду АГВ (агар Гивентала — Ведыминой). Когда поверхность среды подсохнет, на нее кладут диски, пропитанные одним из антимикробных препаратов. Концентрация каждого лекарственного средства в диске строго определенная. Она не может варьировать от опыта к опыту. За редким исключением, кто бы ни выпускал диски с противомикробными препаратами в разных странах мира, все придерживаются совпадающих или (что редко) близких количеств антибиотиков: например, ампициллина в диске 10 мкг, цефазолина 30 мкг, эритромицина 15 мкг и т. д. Чашки помещают в термостат и инкубируют при 35–37 °С в течение 18 ч. В этот период засеянный микроб дает видимый глазом рост (его называют «газон»), но вокруг дисков рост может быть, а может и не быть. В последнем случае образуется зона подавления роста округлой формы. Ее диаметр измеряют. В таблице находят, при каком диаметре зоны микроб чувствителен, при каком устойчив, а при каком промежуточен по чувствительности. А вот о том, откуда берутся эти критерии, почему один размер зоны — сигнал к началу терапии антибиотиком, а другой — противопоказание к применению антибиотика, следует поговорить особо. Это важно для последующего обсуждения проблемы выбора антибактериального препарата по антибиотикограмме. Когда речь шла об определении чувствительности микроба методом серийных разведений, суть

исследования заключалась в том, что концентрация, необходимая для подавления микроба, сравнивалась с той, которая должна быть у больного в крови. Пусть все это было не прямо, пусть конструкция базировалась на неких усредненных показателях, пусть во всем этом много условного, но критерии оценки были однотипны — количество антибиотика и в том, и в другом случае. Сколько его в мкг (мг) надо и сколько его в мкг (мг) есть (по сути, дело обстоит именно так). Когда же речь идет о результатах использования метода дисков, то по размеру зоны подавления роста (в мм) судят о достаточности концентрации антибиотика в организме больного (в мкг). Единицы измерения разные. Все дело в том, что размер зоны подавления роста микроорганизма вокруг диска — это эквивалент МПК. Сделано допущение, что каждой МПК соответствует определенная зона подавления роста, что есть прямая зависимость между МПК и диаметром зоны. Чем меньше будет подавляющая концентрация, тем больше будет зона, и наоборот. Следовательно, если обеспечить диффузию антибиотика из резервуара (например, диска) в питательный агар, предварительно посеяв на него культуру, для которой известна МПК, то должна образоваться зона определенного размера. Если опыт повторить с культурой, для которой МПК антибиотика больше, то зона подавления роста вокруг резервуара (диска) будет меньше, если для следующей культуры требуется тот же антибиотик в меньшей концентрации, то зона будет больше. Наконец, если в параллельном эксперименте изучить методом дисков чувствительность к определенному антибиотику двух культур, ранее установив, что для той и другой культуры МПК совпадают, то и диаметры зон должны совпадать. Если говорить в целом о тенденции, то так оно и есть — обратная зависимость между МПК и диаметром зоны подавления роста очевидна. Беда только в том, что она не строгая. Бывают исключения, порой, значительные. Значительных исключений относительно немного, но они есть. Порой эти «несовпадения» менее существенны — таких уже гораздо больше. Эти исключения вносят в информативность метода дисков определенный негативный потенциал. С ним надо считаться, что означает необходимость дифференциации показаний — когда метод дисков при определении чувствительности приемлем, а когда следует использовать метод серийных разведений. Об этом позже.

Для понимания сути метода дисков, его точности и информативности целесообразно кратко остановиться на том, как устанавливаются критерии чувствительности для микроба, когда ее определяют таким методом, почему один диаметр зоны подавления роста означает, что возбудитель чувствителен, а другой — что он устойчив.

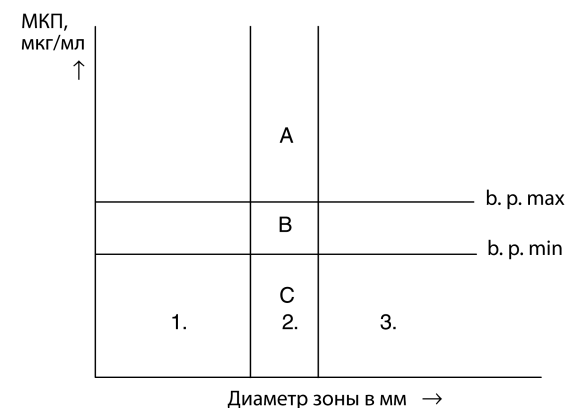


Рис. 2.1. Схема установления критериев чувствительности, определяемой диск-диффузионным методом.

По МПК: А — устойчивые; В — промежуточные; С — чувствительные. По диаметру зоны подавления роста: 1 — устойчивые; 2 — промежуточные; 3 — чувствительные. b. p. — break-points

Делают это следующим образом. Для большого числа штаммов микроорганизмов (по некоторым стандартам, их должно быть не менее 500 разных родов и видов или 150 одного вида) определяют МПК какого-либо антимикробного препарата. Одновременно для каждого из штаммов оценивают размер зоны подавления роста при диффузии этого же антибиотика из диска в засеянный питательный агар. Если штаммов было взято в исследование 500, то накапливается 500 пар: МПК — диаметр зоны. Строят систему координат: по одной оси МПК в мкг/мл, а по другой — диаметр зоны в мм (рис. 2.1). Естественно, что базовыми величинами являются те МПК, которые отделяют чувствительные штаммы от промежуточных по чувствительности, а последние — от устойчивых. Как их определяют, говорилось ранее. Теперь же они служат для аналогичной дифференциации штаммов по результатам измерения зон подавления роста. Если на упомянутой системе координат провести контрольные величины МПК в виде параллельных линий, то далее определить, какие же диаметры зон характеризуют устойчивые штаммы, какие — промежуточные, а какие — чувствительные, не составляет большого труда. Кроме того, предложена соответствующая статистическая оценка этой зависимости. Те МПК, которые используют для градации характеристики чувствительности (устойчивости), принято называть break-points, т. е. точками отсчета, точками перехода, критическими точками (каждый волен по-своему перевести термин с английского, смысл остается тот же).

На представленном рисунке важно обратить внимание на те участки, которые адекватны маленьким зонам подавления роста и малым подавляющим концентрациям, а также на тот, где МПК велики, но и зоны велики. Казалось бы, там не должно быть отметки о штаммах, которые таким образом характеризуются по чувствительности. К сожалению, это не так. Такое бывает, и если таких штаммов более 3 % (а по некоторым требованиям, более 1,5 %), то метод дисков считают неприемлемым для определения чувствительности к антибиотикам какого-либо рода или вида микроорганизмов.

Не должно было бы быть чувствительных и устойчивых штаммов на участках, окружающих прямоугольник с промежуточными по чувствительности микроорганизмами. Но бывают и такие, причем нередко. В этом случае тоже прибегают к ограничению количества таких микробов, которых не должно быть много, чтобы признать диск-диффузионный метод пригодным. Но факт, что они есть. Почему это происходит, мы попытались объяснить в разделе о перспективах антибиотикотерапии. Но причин, вероятно, значительно больше, чем мы сейчас предполагаем. Автор обратил на это внимание читателя по одной простой причине. Отдавая должное диск-диффузионному методу как привычному, доступному, и, во многих стандартных клинических ситуациях, полезному, тем не менее следует большее внимание уделить **методу серийных разведений**: он более точен, поскольку первичен (метод дисков по результату вторичен, он дает информацию о чувствительности микроба, которая лишь отражает ту, что определена серийными разведениями, причем опосредованно, усредненно). Результат, полученный методом серийных разведений, — это количественная характеристика чувствительности микроба; диск-диффузионный метод дает лишь качественную оценку показателя. Все попытки перевести размер зоны подавления роста в количественный показатель (такие попытки делались неоднократно) ни к чему реальному не привели и, если вернуться к приведенным выше фактам, понятно почему. Сказанное не призыв считать метод серийных разведений единственным или даже основным. Сегодня это просто нереально. Но он должен применяться значительно чаще, чем это имеет место в отечественной практике.

Автор в рамках данной книги несколько раз будет возвращаться к этой теме, поскольку считает, что прогресс в микробиологическом обеспечении противомикробной терапии — это наиболее реальный первый шаг улучшения самой ситуации в борьбе с инфекциями, вызванными устойчивыми к антибактериальным препаратам возбудителями. А то, что эта проблема более чем актуальна, не вызывает сомнения ни у кого в мировой медицине [92, 111, 117].

В свое время автор без претензии на оригинальность попытался сформулировать показания к использованию метода серийных разведений следующим образом [2, 3].

1. Определение чувствительности к антимикробным препаратам микроорганизмов, возбудителей заболевания, выделенных от тяжелых больных. По причинам, названным выше, этот метод более точен, более объективен, чем диск-диффузионный. Он обеспечивает некую количественную характеристику чувствительности микроба к антибиотикам, которую всегда можно сравнить с известными данными о фармакокинетике антимикробного препарата у пациентов. Метод, пусть приблизительно, но позволяет оценить возможность достижения бактерицидного эффекта, который необходим при терапии тяжелых инфекций (хотя, безусловно, предпочтителен прямой тест на бактерицидность).

2. Продолжая поднятую выше тему, напомним, что метод серийных разведений является основой (первым шагом) для метода определения бактерицидной концентрации.

3. Поскольку диск-диффузионный метод пригоден для определения чувствительности к антибиотикам относительно ограниченного круга микроорганизмов, используя серийные разведения, можно получить необходимые данные о чувствительности в заметно большем количестве клинических ситуаций, когда диффузионный метод непригоден. Более того, если метод дисков абсолютно не информативен при отсутствии установленных для данного микроба и данного антимикробного препарата критериев чувствительности («табличных показателей»), то данные об МПК для большинства микроорганизмов всегда могут быть полезны, даже, если «табличных» показателей нет. Кстати, этот вариант широко используют при оценке чувствительности «капризных» микроорганизмов, например, микоплазм.

4. Использование метода серийных разведений является базовым, если в лечебном учреждении освоен и используется метод определения концентрации антибиотиков в крови и других доступных и адекватных клинической ситуации биосубстратах (биоптат, гной, мокрота и т. д.). Сопоставление МПК и концентраций лечебного препарата дает (с учетом сегодняшних реалий) наиболее точную информацию для выбора антибиотика, его дозы и пути введения в организм больного.

5. Научные исследования. Метод серийных разведений является основным (а лучше сказать, единственно приемлемым) при изучении чувствительности микробов к новым химиотерапевтическим средствам, при углубленном изучении проблемы резистентности,

в серьезных работах по эпидемиологии антибиотикоустойчивости и т. п.

6. Высокая мера ответственности микробиологической службы за качественный выбор лечебного препарата часто заставляет прибегать к контрольным (референтным) исследованиям. Определенная методом дисков промежуточная чувствительность, невоспроизводимые или противоречивые результаты определения чувствительности диск-диффузионным методом (а это, к сожалению, не такая уж редкость) заставляют прибегать к контролю качества и самого исследования, и его компонентов. Важнейшими в этом случае являются исследования, выполненные с использованием метода серийных разведений.

Итак, существуют важные показания к применению метода серийных разведений. Для клинициста, лечащего врача, естественно, центральной является чувствительность возбудителя заболевания, к тому, как правило, небольшому кругу препаратов, которые могут использоваться при лечении конкретного тяжелого больного, чья жизнь находится под угрозой. И врач имеет полное право требовать от лабораторной службы углубленной качественной информации, которую диск-диффузионный метод обеспечить не может. Кроме того, существуют и другие ограничения для использования метода дисков. Их хорошо знают микробиологи, но небесполезно иметь в виду и другим специалистам, в том числе представителям клинических дисциплин — и для того чтобы не требовать от микробиологов невозможного, и для того чтобы обоснованно ставить вопрос о необходимости определения МПК.

Диск-диффузионный метод не может использоваться, по меньшей мере, в шести ситуациях.

1. Есть микроорганизмы, которые не способны образовывать на поверхности питательной среды газон равномерный требуемой плотности. Этим, например, отличаются многие грамположительные палочки, микобактерии, анаэробные микроорганизмы. А для образования вокруг диска «читаемой» зоны подавления роста необходим микробный газон определенной плотности, равномерный, без слизистых напластований и т. п.

2. Вся методика определения чувствительности бактерий (не грибов) к антибиотикам с использованием дисков требует, чтобы газон образовывался в течение суток, не более. Если бактерии дают рост более чем через сутки, то метод не работает. Есть микроорганизмы, которые требуют для роста 48 ч и более (грибы, микобактерии, ряд видов «требовательных» бактерий и др.). Но даже те из них, которые обычно образуют микробный газон в течение суток, после

вегетации в организме и воздействия антибиотиков могут давать отсроченный рост, что исключает возможность получения достоверных данных методом дисков.

3. Уже говорилось, что чувствительность микроба методом дисков определяют только на специальных питательных средах. Но если микроорганизм не дает роста на этих средах, то метод оказывается непригоден.

4. Есть микроорганизмы, которые требуют особых условий инкубации, например, все строгие анаэробы. Но метод дисков не приспособлен к этим условиям. Как влияют анаэробные условия на зонообразование, изучено плохо. В этом случае ждать от исследований надежных результатов не приходится.

5. Есть ряд микроорганизмов, которые при определении их чувствительности диск-диффузионным методом к некоторым антибиотикам образуют вокруг диска зону подавления роста. Но это «ложная» чувствительность, не соответствующая истинной чувствительности (а правильнее — нечувствительности) микроба к данному препарату. Это относится к сальмонеллам, которые *in vitro* чувствительны к аминогликозидам и цефалоспорином I и II поколений, что не соответствует их истинной чувствительности. Это шигеллы, которые также дают зоны подавления роста вокруг дисков с аминогликозидами и цефалоспорином I и II поколений. Подлинными «обманщиками» являются так называемые «метициллинрезистентные» стафилококки, которые устойчивы ко всем бета-лактамам антибиотикам, а также устойчивы или малочувствительны к макролидам, аминогликозидам и другим препаратам. Но *in vitro* при использовании дисков с пенициллиназоустойчивыми пенициллинами, пенициллинами с ингибиторами бета-лактамаз, цефалоспорином, карбапенемами они могут демонстрировать чувствительность, которую правильнее назвать «лжечувствительность». Она не соответствует лечебному потенциалу этих антибиотиков, которого нет. То же самое характеризует чувствительность энтерококков к аминогликозидам, цефалоспорином всех поколений, линкозамидам, макролидам, сульфаниламидам, включая котримоксазол. *In vitro* она есть, но *in vivo* все эти препараты при энтерококковых инфекциях неактивны. Диск-диффузионный метод не пригоден для определения чувствительности листерий к цефалоспорином, чумной палочки ко всем бета-лактамам антибиотикам.

6. Из всего сказанного выше вытекает, что критерии оценки чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам для многих из них отсутствуют в силу особенностей их роста или неопределенности получаемых результатов.

Повторим еще раз, только при тесном контакте клинициста и микробиолога, при понимании лечащим врачом информативности того или иного метода определения чувствительности может быть дана надежная лабораторная основа для выбора противомикробного препарата.

Итак, антибиотик может действовать на микроб в концентрации, достижимой в организме человека и не опасной для него, — тогда говорят, что микроорганизм чувствителен. Если этого нет, если для подавления возбудителя необходимы концентрации антибактериального средства, не достижимые в организме человека и (или) опасные для него, то микроб устойчив. Очевидно, что в клиническом плане, для достижения лечебного эффекта важно знать, может ли врач, назначая антибиотик в неопасной дозе, столкнуться с тем, что возбудитель окажется к нему невосприимчивым. Резистентность (устойчивость) микроорганизмов к антибиотикам — это огромная проблема, социальную значимость которой переоценить невозможно. Об этом уже упоминалось выше и следует вновь подчеркнуть. — борьба с резистентностью микробов является первоочередной задачей и медицинской науки, и здравоохранения, и государства в целом (тут есть с кого брать пример). Кстати, нельзя не упомянуть, что резистентность микроба к антибиотикам — это фактор эффективного, опасного для человечества биотерроризма. Трудно представить себе, что может быть, если в эту сферу будут вовлечены микробиологи-генетики (естественно, на стороне «борцов за справедливый миропорядок»).

В практическом плане следует различать два типа устойчивости микроорганизмов к противомикробным лекарственным средствам: первичную (ее еще называют природной, конститутивной, иногда врожденной, хотя против последнего термина возражают генетики) и вторичную (индуцированную) [2]. Первичная устойчивость — признак, присущий определенному семейству, роду, иногда виду микробов, изначально существующее свойство микроорганизмов определенной таксономической группы. Это действительно «врожденное» свойство, которое не меняется во времени, которое одинаково для всех микробов данной видовой принадлежности, где бы они ни существовали, и не зависит от каких-либо внешних воздействий, в том числе антибиотиков. Простой пример — кишечные палочки. Микробы этого рода (эшерихии) были при фараонах, они наши спутники сегодня, они будут вегетировать в кишечнике человека в обозримом будущем; люди, в которых существуют эшерихии, жили и живут в самых разных регионах, в самых разных условиях, но кишечные палочки были и остаются устойчивыми к бензилпеницил-

лину и эритромицину, линкомицину и линезолиду и ряду других антибактериальных соединений. Это их неизменное свойство, постоянная характеристика. Читатель может легко привести длинную цепочку таких примеров.

Первичная (природная) резистентность в совокупности с первичной чувствительностью микробов определенной таксономической принадлежности характеризуют такое важнейшее свойство каждого противомикробного препарата, как спектр его действия — спектр противомикробного действия лекарственного средства. Спектр действия — это важнейшая характеристика лечебного потенциала любого антибиотика. Рациональная антибиотикотерапия начинается с выбора препарата, адекватного по спектру действия в конкретной клинической ситуации конкретному предполагаемому или установленному возбудителю. Если антибиотик выбран таким образом, что микроорганизм, возбудитель заболевания, не входит в спектр действия этого препарата, то речь идет о грубой врачебной ошибке.

Универсальных по спектру действия антимикробных препаратов не существует. Даже самый широкоспектральный антибиотик, который иногда в литературе называют «суперантибиотиком» (к ним относят, например, карбапенемы), имеет ограниченный спектр действия: он активен в отношении одних и не активен в отношении других микроорганизмов, причем последних всегда больше, чем первых. Например, те же карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем) не активны или малоактивны в отношении энтерококков, так называемых неферментирующих бактерий, «метициллинрезистентных» стафилококков, микоплазм, хламидий, микобактерий, грибов и некоторых других. И «природная» чувствительность, и конститутивная (первичная) резистентность входят в понятие спектр действия антимикробного препарата. Природная устойчивость записана в хромосомном аппарате клетки (напомним, что морфологически оформленных хромосом у бактерий нет, аппарат наследственности диффузен в цитоплазме). Изменить природную резистентность к антибиотикам невозможно и преодолеть ее можно только другим препаратом с иным спектром действия или сочетанием двух антибиотиков, что и делается в повседневной клинической практике.

Природная чувствительность микроорганизмов к противомикробным препаратам, т. е., другими словами, спектр действия этой группы лекарственных средств, еще не раз будет упоминаться как важнейший ориентир в рациональной антибиотикотерапии. Но если бы все сводилось только к этому, то можно было бы считать, что принцип выбора антимикробного средства в соответствии с чувстви-

тельностью к нему возбудителя заболевания (первый принцип А. Флеминга) решается стабильно и просто. На самом деле соблюдение этого положения — драматичное явление в противомикробной терапии, потому что помимо первичной устойчивости возбудителей инфекционной патологии, есть вторичная, индуцированная устойчивость микроорганизмов к антибиотикам и другим химиотерапевтическим препаратам. Вторичная устойчивость, говоря фигурально, величина переменная. Ее можно предполагать, ее можно устанавливать, но эта характеристика микроба не является изначально существующей. Ее нельзя декларировать так, как это делается в отношении первичной устойчивости. Вторичная устойчивость возникает как следствие воздействия на микроорганизм каких-либо повреждающих факторов. Их действительно много, но наиболее частая и реальная для клинической практики причина возникновения резистентности микроба к антибиотическому препарату — это контакт с самим антимикробным средством. Популяция микроорганизмов в ходе эволюции «научилась» защищаться от воздействия повреждающих агентов, используя целый набор механизмов. Преодоление губительного действия антимикробных препаратов не является чем-то принципиально новым для микробов. Но некоторые механизмы устойчивости порождены особенностями антимикробных соединений и ранее не были известны. Чем дольше и шире человек использует этиотропные препараты, тем чаще приходится сталкиваться со способностью микроорганизмов создавать новые способы защиты от их вредоносного воздействия. Но это в частности. А если сгруппировать, то можно выделить несколько базовых механизмов устойчивости. На них стоит кратко остановиться. Без характеристики механизмов резистентности будет сложно говорить о механизмах ее преодоления, в том числе о группе препаратов, нацеленных на преодоление факторов устойчивости.

Для того чтобы обсуждать эту проблему, необходимо вспомнить некоторые структурные элементы микробной клетки, имеющие прямое отношение к обсуждаемой проблеме: некоторые из них являются мишенью для антибиотиков, и они же могут быть препятствием для действия препаратов на микроорганизмы.

Прежде всего, микроб имеет наружную оболочку. С одной стороны — это каркас микробной клетки, ее «скелет». Без оболочки микроб просто распадется, «лопнет» в буквальном смысле слова. Но оболочка выполняет и еще одну очень важную функцию — это селекционирующая структура. Одни вещества оболочка пропускает внутрь клетки, другие — нет. То есть речь идет не только о морфологическом, но и о функционирующем образовании, участвующем

в метаболических процессах микроорганизма. К действию антибиотиков и к резистентности к ним оболочка микробной клетки имеет прямое отношение. За оболочкой расположена цитоплазматическая мембрана. Между ней и оболочкой имеется просвет, так называемое периплазматическое пространство. О нем тоже следует помнить, именно оно является «полем битвы» между некоторыми антибиотиками и противостоящими им орудиями защиты микроба — ферментами (бета-лактамазами). Название «цитоплазматическая мембрана» не вполне адекватно отражает роль этого образования. Цитоплазматическая мембрана — это многофункциональный орган, играющий ключевую роль в обмене веществ между внутренней и внешней средами. Кроме того, именно она формирует стенку микроорганизмов. Мембрана, ее фрагменты — это мишени для антибиотиков и элементы защиты от них. Внутреннее пространство клетки (цитоплазма) содержит две важнейшие группы структурных элементов жизнеобеспечения и репродукции микробных клеток. Речь идет о рибосомах и генетическом аппарате, ДНК и РНК. Рибосомы являются основной структурной единицей, обеспечивающей синтез точного белка. Даже в серьезной научной литературе их называют фабриками белка. Рибосома (от лат. РНК-содержащее белковое тело) — это крупномолекулярная структура, состоящая из субъединиц. В плане обсуждаемой проблемы важны 50S- и 30S-субъединицы рибосом, которые являются мишенью для ряда антибиотических препаратов и изменения которых приводит к устойчивости. Но рибосомы не будут синтезировать белок без команды, не будет осуществляться репродукция микробной клетки, если процесс не будет организован таким образом, чтобы подобное воспроизводилось подобным. За эту «организующую» функцию отвечает генетический аппарат клетки, который, в свою очередь, является мишенью для нескольких антимикробных лекарственных средств. Но его компоненты микроб тоже может защитить, что приводит к устойчивости.

Каковы же основные механизмы резистентности микроорганизмов к антибиотикам и другим противомикробным препаратам? Как клетка умеет себя защитить от лекарственных средств этиотропного действия? Назовем главные, те из них, что заставляют врача ежедневно решать проблему выбора препаратов для антимикробной терапии.

1. Ферментативная устойчивость. Это один из наиболее часто встречающихся механизмов резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Образно говоря, микроб создает оружие, с помощью которого он инактивирует антимикробное соединение, делает его неспособным воздействовать на микробную клетку.

Микроорганизмы могут образовывать ферменты разного целевого назначения, действующие по-разному в зависимости от того, какой антибиотик подлежит инактивации. Если суммировать, то по способу инактивации есть два основных варианта ферментов: одни разрывают какую-либо связь в молекуле антибиотика, расщепляют молекулу или (что то же самое) гидролизуют антибиотик. По такому типу действуют, например, ферменты, защищающие микроб от бета-лактамов препаратов (пенициллинов, цефалоспоринов и пр.). Есть другие ферменты, они не гидролизуют молекулу антибиотика, но изменяют ее структуру. Модифицированная молекула антибиотика оказывается неспособной присоединиться к той мишени, на которую он действует в микробной клетке. А раз так, то препарат не будет действовать на микроорганизм. Наиболее характерный пример этой группы ферментов — те из них, которые трансформируют молекулы аминогликозидов (гентамицин, канамицин и др.). Есть ферменты, которые инактивируют хлорамфеникол (левомецетин), макролиды (эритромицин и др.), линкозамиды (линкомицин, клиндамицин). Ферментативная инактивация хлорамфеникола является основным механизмом устойчивости бактерий к этому антибиотику [1, 81].

Однако наибольшее внимание привлекали и привлекают до сегодняшнего дня ферменты, гидролизующие бета-лактамы. Их так и называют (в соответствии с существующей терминологической практикой) — бета-лактамазы. То есть гидролазы, расщепляющие бета-лактамовое кольцо в молекуле бета-лактамовых антибиотиков. Часто говорят о пенициллиназах (т. е. бета-лактамазах, гидролизующих пенициллины), цефалоспоринозах (т. е. ферменты, гидролизующие цефалоспорины). Это прижившиеся, хотя и не совсем корректные термины. Их часто используют, и это приемлемо хотя бы в силу исторически сложившейся практики. Первый обнаруженный фермент называли пенициллиназой. С устойчивостью стафилококков к пенициллину ферментативной природы столкнулись А. Флеминг и его коллеги еще в далекие 1940-е годы. Не сразу поняли, как возникает резистентность, но когда вопрос был изучен, оказалось, что стафилококки способны разрывать —С—N—связь в бета-лактамовом кольце пенициллина. Этого оказалось вполне достаточно, чтобы пенициллин переставал действовать на микроорганизм. Так впервые была установлена ферментативная природа устойчивости.

Бета-лактамазы — это обширная группа ферментов (около 300), которые отличаются друг от друга по ряду признаков. Они могут избирательно действовать на один, несколько или сравнительно большое количество антибиотиков, имеющих в своей молекуле бета-лак-

тамовое кольцо [7, 46, 75, 86, 93]. Есть структурно отличающиеся бета-лактамазы, которые продуцируют разные микроорганизмы. Есть такие, что образуют близкие по таксономической принадлежности микроорганизмы. Описаны ферменты, которые пока найдены только у отдельных штаммов. Разнообразие образуемых бета-лактамов, прежде всего, присуще грамотрицательным бактериям семейства *Enterobacteriaceae*; большая проблема для химиотерапии — это ферментообразование *P. aeruginosa* (палочек сине-зеленого гноя). Любопытны наблюдения о географическом распространении бета-лактамов. Некоторые из них нашли у микроорганизмов небольшой группы стран или даже только в одном отдельном регионе. Например, бета-лактамаза TEM-24 была обнаружена у *P. aeruginosa* во Франции, а фермент VEB 1a — в Кувейте. Естественно, что каждая из бета-лактамов, имеющая свой спектр гидролизующего действия, отличается от других и структурой. Различия могут быть и очень небольшими, и достаточно существенными: одна аминокислота активного центра может быть заменена на другую или могут быть изменения в стереохимии молекулы, но во всех случаях каталитическое действие фермента, его активность и субстратоспецифичность претерпевают изменения.

В последние годы пристальное внимание привлекли так называемые бета-лактамазы широкого или (как пишут некоторые авторы) расширенного спектра действия [17, 103, 120]. Иногда их помечают принятой за рубежом аббревиатурой ESBL (от extended-spectrum beta-lactamases). Есть несколько причин для этого. Во-первых, они оказались достаточно распространенными среди грамотрицательных палочек, их номенклатура систематически пополняется и практически каждый год появляется несколько сообщений о новых ферментах этого семейства. Во-вторых, бета-лактамазы широкого спектра (по меньшей мере, многие из них) активны в отношении цефалоспоринов последних поколений, включая IV. Среди них обнаружены ферменты, гидролизующие монобактамы (азтреонам), а также карбапенемы [46, 98]. Наконец, и это очень важное обстоятельство, устойчивость бактерий к бета-лактамовым антибиотикам, в основе которой лежит продукция широкоспектральных бета-лактамов ESBL, далеко не всегда может быть выявлена методом дисков по стандартной технологии. Уже предложены варианты метода (так называемый тест на синергидность двух дисков или иногда пишут просто: метод двух дисков), но и они не всегда информативны. Некоторые полезные сведения можно получить, используя ингибиторы бета-лактамов, но и их субстратоспецифичность далеко не всегда информативна: ряд ферментов не чувствителен к действию того

или иного ингибитора. Кроме того, микроб может образовывать не одну, а две бета-лактамазы. В этом вопросе остается широкое поле для исследований.

Бета-лактамазы, их активность и субстратоспецифичность интересны сугубо в практическом плане. Это, как уже отмечено, вопросы диагностики антибиотикорезистентности микроорганизмов. Это лишний довод в пользу метода серийных разведений, который в данной ситуации более надежен, чем диск-диффузионный метод. Наконец, что особенно важно, образование бета-лактамаз является основанием для поиска решений проблемы антибиотикорезистентности бактерий, который дал уже реальные результаты. Исследователи шли несколькими путями. Велся поиск таких антибиотиков, структура которых исключала бы возможность действия на них ферментов — это традиционный путь решения проблемы резистентности любой природы, в нем нет ничего специфичного. Были созданы такие пенициллины, структура которых делала невозможным достижения ферментом бета-лактаманного кольца. Первым и очень значимым в истории антибиотикотерапии успехом стал синтез метициллина, а затем других пенициллинов, которых так и называли — пенициллиназоустойчивые. Такими же пенициллиназоустойчивыми являются цефалоспорины и карбапенемы, но только (что очень важно), когда речь идет о бета-лактамазах, образуемых стафилококками. Для лечения инфекций, вызванных пенициллиназообразующими стафилококками, пенициллиназоустойчивые препараты (оксациллин, клоксациллины, цефалоспорины I, II и IV поколений) имеют огромное значение. А вот в борьбе с бета-лактамазами, которые образуют грамотрицательные микроорганизмы (энтеробактерии, синегнойные палочки и др.), успех был достигнут другим способом: созданием ингибиторов бета-лактамаз. О том, что некоторые бета-лактаманые структуры (антибиотики в том числе) способны подавлять активность бета-лактамаз, знали давно. Врачи, имеющие большой стаж работы, хорошо помнят отечественный препарат ампиокс, сочетание ампициллина с оксациллином. Такие же препараты были и за рубежом, и сочетали ампициллин не только с оксациллином, но и с клоксациллином. Смысл заключался не только в том, что спектр действия широкоспектрального ампициллина сочетался со спектром действия пенициллиназоустойчивого пенициллина — это учитывалось, но не это было главное. Оксациллин и клоксациллин выступали в качестве ингибиторов бета-лактамаз грамотрицательных бактерий, и это защищало ампициллин от гидролиза бета-лактамазами этих микроорганизмов. Такими свойствами обладали не только оксациллин и структурно сходные с ним пенициллиназо-

устойчивые пенициллины, но и другие бета-лактамиды. В свое время автору довелось изучать эту проблему, и была возможность убедиться в том, что многие цефалоспорины, особенно цефотаксим, оказывают такое действие. Ингибирующая активность и оксациллина, и других бета-лактаманых антибиотиков была мала, да и спектр их ингибирующего действия оказался очень узким. Но они дали старт поиску более активных соединений, с большим сродством к бета-лактамазам различной субстратоспецифичности. И этот поиск оказался сравнительно успешным. Сегодня можно говорить о трех клинически значимых соединениях, оказывающих ингибирующее действие на бета-лактамазы, — это клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. Они прочно вошли в лечебную практику, и многолетний опыт их применения совместно с антибиотиками при терапии больных с инфекционной патологией оценен как несомненно положительный. Это не значит, что были получены только эти три препарата, но только они признаны целесообразными для лечения больных. Ингибитор бета-лактамаз, чтобы стать лекарственным средством, должен обладать по меньшей мере четырьмя свойствами. Он должен отличаться достаточно широким спектром действия. Уже говорилось, что бета-лактамаз много, что они различны по своей субстратоспецифичности, структуре и происхождению. Ингибитор должен действовать хотя бы на группу ферментов, которые определяют устойчивость к бета-лактаманым антибиотикам клинически значимых микроорганизмов. Сегодня препарат, действующий на эксквизитные бета-лактамазы, окажется слишком дорог, да и найти ему применение при нынешних возможностях диагностических процедур будет практически невозможно. Во-вторых, ингибиторы должны быть высокоактивны. Концентрации, которые достаточны для подавления активности фермента *in vitro*, не могут быть значительными. Ни в практическом, ни в экономическом плане низкоактивные ингибиторы не пригодны, в том числе и потому, что ингибитор не применяется сам по себе. Он целесообразен для лечебных целей настолько, насколько сочетается с противомикробным соединением, имеющим бета-лактаманую структуру. Это еще одно важнейшее требование к ингибиторам бета-лактамаз как лекарственным веществам. Подобная совместимость имеет несколько аспектов. Два препарата должны быть фактически синергистами (см. раздел о сочетанном применении антибиотиков), иными словами, по меньшей мере не мешать друг другу выполнять свою функцию: один устраняет «оружие» защиты микроба, другой — микроб подавляет. Это может быть, а может и не быть. Перечисленные выше ингибиторы бета-лактамаз — это тоже бета-лактамиды, фактиче-

ски антибиотики бета-лактамой структуры, только с очень низкой антибиотической активностью. Любой малоактивный бета-лактамыд может быть индуктором высокой продукции микробом бета-лактамаз — такого количества фермента, что устойчивость микроорганизма взятый в пару антибиотик вместе с ингибитором преодолеть не смогут. Эффект окажется не потенцированным, а, наоборот, антагонистическим. И это учитывают при оценке ингибитора. Два препарата должны иметь близкую фармакокинетику, во всяком случае, такую, чтобы на возбудителя они действовали вместе, а не порознь. Если в организме человека с микробом сначала встретится один из них, а потом другой, то возможность сочетанного действия окажется близкой к нулю. Оказалось, что подобрать два препарата со схожей фармакокинетикой непросто, но возможно. Наконец, еще одно важное обстоятельство: антибиотик и ингибитор действуют не просто вместе, а вместе в определенном соотношении. Эффекта может не быть, если одного больше, чем необходимо, а другого меньше. Естественно, что это соотношение важно в микробной клетке, о чем ни врач, ни фармацевт знать не могут. Но в какой-то степени оптимизировать ситуацию можно при создании лекарственной формы, почему и с учетом последнего обстоятельства, и фармакокинетики препаратов их берут в сочетании 1 : 1, 1 : 2 и т. д. Это очень приблизительное решение вопроса, но другого пока просто нет. Так, постепенно, опираясь на витральные исследования, на экспериментальные и клинические наблюдения, утвердились в медицинской практике сочетания клавулановой кислоты с амоксициллином и тикарциллином, сульбактама с ампициллином, тазобактама с пиперациллином. И хотя есть еще очень небольшое количество рекомендованных комбинаций, фактически дальше дело не пошло. Оказалось очень непросто соблюсти все требования к препаратам комплексного действия. К тому же микробы и в данном случае оказались способны преодолеть действие не только антибиотика, но и ингибитора. Известно, как часто, но установлено, что они способны к образованию бета-лактамаз, не входящих в спектр действия применяемого ингибитора.

Образование ферментов является важным механизмом устойчивости бактерий к антибиотикам аминогликозидной группы (канамицин, гентамицин, амикацин и др.) [25, 49, 66, 88]. Как уже отмечалось, эти ферменты не расщепляют молекулу антибиотиков, а модифицируют ее, изменяют ее структуру. В результате, трансформированный аминогликозид не может присоединиться к специфичному для него участку в микробной клетке (как сегодня модно говорить, к соответствующему сайту), к рибосомальной РНК, в результате

чего микроб перестает функционировать. Существует четыре группы ферментов, обладающих таким модифицирующим действием. Это аминогликозид фосфотрансферазы, аминогликозид нуклеотидилтрансферазы, аминогликозид ацетилтрансферазы и, наконец, ферменты, обладающие двойной функцией: ацетилирующей и фосфорилирующей (т. е. сочетающие свойства ацетил- и фосфотрансфераз). Заметим еще раз: это группы ферментов, обладающих сходной функцией. Фактически их больше; так, фосфотрансфераз семь вариантов, ацетилтрансфераз и нуклеотидилтрансфераз — по четыре. Каждый (лучше скажем: почти каждый) из этих многочисленных ферментов имеет в молекуле аминогликозидного антибиотика свой участок (сайт) трансформации. Например, молекулу гентамицина могут модифицировать по меньшей мере шесть ферментов. Почему этот момент оказался важным в практическом плане? Зная, какие фрагменты в той или иной молекуле антибиотика являются объектом воздействия аминогликозидтрансфераз, попытались так модифицировать эту молекулу, чтобы фермент не нашел в ней эти фрагменты, эти трансформируемые участки. И это удалось. В молекуле канамицина, ферментативная устойчивость к которому среди бактерий нашла широкое распространение, изменили структуру тех участков, на которые действуют аминогликозидтрансферазы. Их, говоря образно, экранировали. Естественно, сделано это было так, чтобы антимикробная активность антибиотика не менялась. Из восьми таких участков в молекуле канамицина удалось изменить по меньшей мере шесть. В результате чувствительность микробов к этому измененному антибиотику повысилась в 3–4 раза. Среди тех микроорганизмов различных таксономических групп, среди которых резистентность к канамицину достигала 70–80 %, к новому соединению она не превышала 10–20 % или была меньше. Этим новым препаратом был сегодня уже совсем не новый и всем известный амикацин. Такой же по замыслу модификации был подвергнут сизомицин (антибиотик, близкий к гентамицину, ныне не применяемый), в результате чего был получен еще один полусинтетический препарат, тоже хорошо известный — нетилмицин, тоже более устойчивый к действию бактериальных аминогликозидтрансфераз, чем исходный препарат. Другой возможности решить проблему ферментативной устойчивости бактерий к аминогликозидам пока не найдено.

2. Модификация или замена клеточных структур, являющихся мишенью действия антимикробных препаратов. Это второй наиболее частый механизм устойчивости микроорганизмов к антибиотикам и другим химиотерапевтическим средствам. Внешне все выглядит достаточно очевидным. У каждого антимикробного

препарата в микробной клетке есть своя мишень, действуя на которую, он нарушает физиологические процессы в микроорганизме, что препятствует размножению клетки или даже делает ее нежизнеспособной. Если микроб изменит структуру мишени или «законсервирует» ее и сможет обеспечить метаболические процессы в клетке за счет других элементов, с которыми антимикробный препарат не связывается (на которые он не действует), то возникает устойчивость микроорганизма к данному препарату или группе сходных по механизму действия лекарственных средств [27, 37, 110, 112].

Так возникает устойчивость к макролидам, фторхинолонам, линкозамидам, гликопептидам. Это основной механизм резистентности микробов к этим антибиотикам. Видимо, именно такова природа неферментативной устойчивости стафилококков ко всем бета-лактамам и многим другим препаратам, которую принято называть «метициллинрезистентность», хотя механизм этого явления изучен далеко не до конца [18].

Если говорить образно, в значительной степени механизм базируется на том, что для действия антибиотика необходима такая мишень в микробной клетке (сайт), структура которой будет строго соответствовать структуре антимикробного средства. Это как ключ и замок (естественно, хороший замок). Если они подходят друг к другу, то замок откроется (закроется), а если в замке сломается хоть одна мелкая деталь — ничего не получится. Вот это высокая требовательность антибиотика к структуре мишени в микробной клетке помогает микроорганизму защитить себя от пагубного действия антибиотика. Процесс защиты обеспечивается генетическим аппаратом клетки, от которого поступает команда на запуск процесса модификации мишени. Команда выполняется с помощью разных механизмов, индивидуальных для каждого микроба и применительно к каждому антимикробному веществу. Это важно упомянуть, потому что микроб может использовать разные механизмы для модификации одной и той же мишени, что приводит и к разной степени устойчивости, и к тому, насколько эта устойчивость окажется реальной к одному или нескольким препаратам одной группы, или даже к препаратам разных групп, но с близким механизмом действия на микроорганизм.

Примером может быть устойчивость к антибиотикам макролидной группы, в частности, к эритромицину, азитромицину и другим. Есть несколько вариантов возникновения этой устойчивости. Один из распространенных вариантов представляет собой следующую цепочку. На контакт с антибиотиком макролидом микроб отвечает образованием ферментов, метилаз. Эти ферменты действуют на один

из компонентов 50S-субъединицы рибосом микробной клетки — 23S-рибосомальную РНК. Это как раз та мишень, связываясь с которой антибиотик вызывает нарушение функции рибосомы и, следовательно, подавление синтеза клеточного белка.

Метилаза потому так и называется, что она вызывает метилирование каких-либо фрагментов молекул, в данном случае адениновых остатков в молекуле 23S рибосомной РНК. В результате аденин лишается метиловой группы. К такой мишени антибиотик присоединиться уже не может, а раз так, то и его действие на функцию рибосомы исключается. Микроб становится устойчивым к антибиотику, а это и макролиды, и линкозамиды и некоторые другие препараты. Подчеркнем, это только один из возможных вариантов развития устойчивости. Метилазы тоже бывают разными и вызывают не один вариант трансформации мишени. Много зависит от индуктора запуска процесса синтеза метилаз, т. е. самих антибиотиков. Поэтому в одних случаях резистентность микроба становится универсальной, т. е. проявляется к разным антибиотикам, действующим на функцию 50S-субъединицы рибосом; другие вызывают устойчивость только к определенным макролидам, например, может возникнуть устойчивость только к тем из них, которые имеют 14-членное макролактонное кольцо (т. е. к эритромицину и его производным), но чувствительность к 16-членным макролидам (спирамицин и др.) сохраняется. Может возникнуть устойчивость к 14- и 15-членным макролидам (в том числе азитромицину). Вот почему перекрестная резистентность к макролидам не является строгой и определение чувствительности к эритромицину не всегда дает информацию о чувствительности ко всем макролидным антибиотикам. Не всегда, но достаточно часто. Это тоже надо иметь в виду при оценке антибиотикограммы.

Еще один пример второго типа устойчивости бактерий к антибиотикам — это резистентность к фторхинолонам, одной из самых больших и постоянно пополняемых групп антимикробных препаратов синтетической природы. Мишенью для фторхинолонов являются ферменты топоизомеразы. Они есть в любой живой клетке, но, к счастью, топоизомеразы микроорганизмов структурно отличаются от этих же ферментов у млекопитающих (в том числе у человека), что позволяет применять фторхинолоны в дозах, не опасных для людей, но достаточных для воздействия на микроб. Функция топоизомераз очень важна. Они участвуют в формировании дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), без них невозможна репликация ДНК и последующее их скручивание. Деление микробной клетки — это и образование новой ДНК, за что ответственны эти ферменты. Топоизомераз несколько. Но в плане обсуждаемой проблемы действия

фторхинолонов и развития к ним устойчивости бактерий интересны два фермента этой группы: ДНК-гираза и топоизомераза IV, поскольку именно они являются объектом воздействия фторхинолонов. Антибиотики в данном случае играют роль ингибиторов этих ферментов. Функция ферментов в результате образования комплекса с ингибитором нарушается, образование полноценной спирали ДНК не происходит, деление и рост клетки оказываются дефектными, клетка гибнет. Но так происходит только тогда, когда микроб чувствителен к антибиотику. В то же время микроорганизмы могут быть вторично устойчивы к фторхинолонам. Пока это проявляется не очень часто, число резистентных штаммов относительно невелико. Но по мере того как расширяется сфера применения этих антибиотиков, по мере пополнения новыми соединениями с более широким спектром действия число устойчивых штаммов (особенно госпитальных) постепенно увеличивается, иногда значительно [12, 15, 29]. Приобретение устойчивости микробов к фторхинолонам связано с изменением структуры того сайта, с которым связывается антимикробный препарат. Происходит замена аминокислот в белке фермента, например, серина на триптофан или лейцин, аденина на пролин и т. д. В зависимости от того, какова замена, какая аминокислота исчезла и какая включена в молекулу фермента, резистентность увеличивается в ограниченной степени или значительно. Так, при исключении серина и замене его на лейцин или аланин устойчивость микроорганизма может возрасти в 50–100 раз. Изменения аминокислотного состава молекулы фермента могут быть ограниченными (только одна аминокислота) или множественными. В последнем случае, как правило, устойчивость микроба к фторхинолонам возрастает в большей степени. Существуют и видовые различия: степень резистентности стафилококков обычно больше, чем у грамотрицательных палочек; в свою очередь устойчивость псевдомонад выше, чем у эшерихий. Многое зависит от того, где расположен ген, кодирующий резистентность: в хромосомном материале или на плазмиде.

Выше рассматривался механизм устойчивости бактерий к бета-лактамам антибиотикам, который заключался в разрушении молекулы препарата микробными гидролазами (бета-лактамазами). Но он не единственный в данном случае. Стафилококки, пневмококки, энтерококки способны исключить или резко уменьшить физиологическую значимость мишени действия бета-лактамов, по сути изменив метаболические процессы в микробной клетке. Это тоже можно отнести ко второму варианту механизма устойчивости бактерий, в данном случае — к бета-лактамам антибиотикам. Только речь

идет не об изменении мишени, а о замене ее, что исключает возможность подавления антибиотиком функции клетке. Схематично это выглядит следующим образом. Процесс образования микробной стенки осуществляется на наружной поверхности цитоплазматической мембраны (см. выше). Процесс, естественно, многокомпонентный и многостадийный. В частности, идет синтез каркаса, состоящего из длинных прочных нитей пептидогликана. А эти нити соединены между собой поперечными шшивками. Образуется своего рода густая сеть, представляющая собой «жесткий» элемент клеточной стенки (ее скелет, если допустить не очень корректное сравнение с высшими животными). Не трудно представить себе, что будет, если шшивок, соединяющих нити основного элемента, будет мало или не будет совсем. Клеточная стенка расползется, она превратится в сферу, очень неустойчивую, с ограниченной жизнеспособностью, или клетка под действием внутреннего давления просто лопнет. Так и происходит на самом деле, когда на микроб действуют бета-лактамы антибиотиков. Дело в том, что эти препараты являются ингибиторами нескольких ферментов, обеспечивающих процесс образования шшивок между нитями пептидогликана. Этих ферментов — транспептидаз и карбоксипептидаз — в микробной клетке несколько, от 3 до 8 (если считать с изоформами) в зависимости от того, какой это микроб. Их принято называть пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Каждый бета-лактамный антибиотик ингибирует один или несколько ПСБ, в результате чего и проявляется его антимикробное действие. Избирательность действия ингибитора на фермент, как уже подчеркивалось выше, велика. «Широкоспектральных» ингибиторов, т. е. действующих на все или многие ферменты не бывает, у каждого из них обычно одна-две мишени. Вот это и позволяет микробу защитить себя. Он передает функцию одного фермента (одного из ПСБ) другому. Обычно речь идет о транспептидазах. Наиболее часто антибиотики подавляют действие ПСБ 1 и 3. Микроб заменяет их ПСБ 2а, отличающимся значительно меньшим сродством к бета-лактамам антибиотикам. Эта транспептидаза берет на себя функции других ферментов. В результате устойчивость микроорганизма возрастает. Возможны и другие замены, другая передача микробом функции одного фермента другому.

Клиническое значение данного механизма резистентности бактерий к бета-лактамам антибиотикам очень велико. Достаточно вспомнить о таких проблемах, как устойчивость к пенициллину пневмококков и энтерококков. Многие годы с большими трудностями и значительными экономическими потерями решается вопрос преодоления (метициллинрезистентности) стафилококков. Ничего

нового, кроме внедрения в практику оригинальных дорогостоящих антимикробных препаратов, на которые не распространяется (метициллинрезистентность), пока не придумали. Достаточно вспомнить о линезолиде, даптомицине, синерциде, в какой-то степени тигециклине, чтобы понять ограниченность и затратность решения проблемы этого варианта множественной устойчивости стафилококков ко всем без исключения бета-лактамам антибиотикам и многим другим препаратам [22, 54, 113, 123].

3. Нарушение проницаемости клеточной оболочки для антимикробных средств. Этот механизм устойчивости используется микробами реже, чем два других, и он редко бывает основным. Однако резистентность такой природы является реальностью и вносит существенный вклад в снижение эффективности антибиотикотерапии. В основном, данный механизм устойчивости к антибиотикам присущ грамотрицательным бактериям.

Большинство антимикробных препаратов проникают внутрь клетки через так называемые порины (от лат. *porus* — проход). Фактически к привычному пониманию этого слова порины отношения не имеют. Это достаточно сложные функциональные белковые образования, обеспечивающее транспорт веществ определенной массы и структуры внутрь клетки. Существует по меньшей мере три белка, отвечающих за этот процесс, продукция которых кодирована в хромосомном аппарате клетки. Изменение структуры белков (поринов) существенно влияет на осуществляемый ими транспорт химических веществ, в том числе и лекарственных средств. Обычно изменения белков, их структуры, а затем функции — это результат мутации. Они могут быть разными в зависимости от локализации мутационных изменений. Та или иная команда, поступающая из измененного хромосомного аппарата, может трансформировать белок так, что устойчивость к антибиотикам будет умеренной или глубокой, распространится на один или на несколько препаратов. Нарушение транспорта антибиотиков внутрь клетки играет серьезную роль при возникновении устойчивости к тетрациклинам. Этот же механизм был отмечен при развитии резистентности к хлорамфениколу, бета-лактамидам, налидиксовой кислоте, фторхинолонам, аминогликозидам. Повторим, сам по себе он редко является ведущим механизмом резистентности. Пожалуй, только при устойчивости к тетрациклинам он может оказаться основным или, во всяком случае, встречаться достаточно часто [123]. Но даже устойчивость к тетрациклинам развивается не только за счет нарушения проницаемости микробной стенки, но и благодаря способности клетки активно выбрасывать молекулу антибиотика из своей внутренней среды. Работают

не один, а несколько механизмов устойчивости. Кроме того, порины не единственный способ проникновения химических соединений внутрь клетки. Существует еще так называемый электронный транспорт, который, видимо, имеет определенное значение и для проникновения антибиотиков. Было, в частности, показано, что у физиологически менее активных стафилококков (они известны как «медленно растущая популяция», стафилококки, «образующие мелкие колонии») нарушен электронный транспорт клеточной оболочки. Эти стафилококки почти всегда устойчивы или малочувствительны к антибиотикам (см. далее).

4. Активное выведение. В литературе этот механизм устойчивости часто называют активным эффлюксом или просто эффлюксом (от англ. *efflux* — истечение, исток). Суть его заключается в том, что микроб при попадании в него антибиотика находит способ быстро уменьшить концентрацию препарата внутри клетки, в результате не происходит блокирования антибиотиком тех структур (сайтов), нарушение функции которых приводит к гибели или репродуктивной неполноценности микроорганизма [94]. Микроб создает как бы систему «чистильщиков». Их функция — создание с антибиотиком подвижного комплекса, транспорт к микробной стенке и выброс антибиотика за пределы клетки. Для этой роли микроб синтезирует специальные белки. В одних случаях команда на синтез таких белков поступает из хромосомного аппарата клетки, в других — от плазмид, но это те генетические структуры, которые способны переходить от одной клетки к другой, что способствует распространению устойчивости среди микроорганизмов. Следует заметить, что хотя этот механизм устойчивости микроорганизмов к антибиотикам длительно считался вторичным, ограниченным, сегодня накопилось достаточно данных, свидетельствующих о его распространенности среди грамположительных и грамотрицательных бактерий. Как уже отмечено выше, он достаточно часто определяет резистентность к тетрациклинам, а также к макролидам, линкозамидам, аминогликозидам и бета-лактамидам. Чаще микроб использует этот механизм устойчивости как дополнительный, реже — как основной. Пока о последнем с уверенностью можно говорить только применительно к тетрациклинам.

Говоря о резистентности, следует подчеркнуть также фактор селекции устойчивых клеток, который всегда имеет место при антибиотикотерапии [28]. Любая популяция микроба имеет ограниченное число устойчивых клеток, «мутантов». Мутационная резистентность к одним антибиотикам является очень редким явлением, к другим возникает чаще, но всегда это единичные клетки, обычно

с низкой физиологической активностью. Пока популяция существует в обычных для нее условиях, «мутанты» не играют существенной роли, они «маргиналы». Но все меняется, когда на популяцию чувствительных клеток действует антибиотик, клетки гибнут или их репродукция подавляется. Тогда и приходит час устойчивых мутантов. Они становятся доминирующими, у них исчезают конкуренты, они получают оптимальную возможность размножаться. На смену возбудителю, с которым можно было бороться с помощью антибиотика, приходит популяция, устойчивая к препарату. А это значит, что терапия должна кардинально измениться.

Лечащий врач может задать вопрос (что греха таить, во многом резонный), к чему ему все это знать: инактивация, модификация и проч. Врач должен лечить больного, а определение чувствительности — это дело лабораторной службы. Она должна давать четкий и недвусмысленный ответ. Действительно, практикующему врачу вряд ли интересны сложная, противоречивая, постоянно пополняющаяся классификация бета-лактамаз, или то, какой механизм устойчивости макролидов из нескольких реально существующих доминирует, или какая-либо другая подобная проблема. Но есть отдельные вопросы, которые важны именно в практическом плане, о которых должен помнить любой специалист, имеющий дело с антибиотиками и использующий их в лечебном процессе. Врач применяет бета-лактамы препараты в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз. Для того чтобы понимать роль второго компонента, следует знать, что такое бета-лактамазы и какова их функция, как с ними бороться, почему в одних случаях ингибиторы бета-лактамаз работают, а в других они ничего не дают при терапии инфекций. Понимая, что такое «метициллинрезистентность» стафилококков, лечащий врач не пройдет мимо данных антибиотикограммы, из которой следует, что к оксациллину микроб устойчив, а к карбапенемам, макролидам, тетрациклинам и аминогликозидам чувствителен. Он или потребует повторного анализа, или просто не будет использовать препараты, обычно не активные в отношении «сметициллинрезистентных» штаммов. Этот перечень можно продолжить.

2.2. Спектр антимикробного действия антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов

Спектр действия антибиотиков и других противомикробных лекарственных средств — это их важнейшая характеристика. И получение антибиотика, и его клиническое применение начинаются с оценки спектра противомикробного действия. Если спектр дейст-

вия препарата не представляет интереса для медицинской практики, его или передают в другие сферы жизни общества (например, в сельское хозяйство), или, чаще, изучение вещества прекращается. Если возбудитель заболевания, не входит в спектр действия антибиотика, его применение для лечения больного является грубой ошибкой. За многие годы работы в Санкт-Петербургском (Ленинградском) институте антибиотиков у автора накопилось много наблюдений неверного выбора врачами лечебного средства без учета спектра его противомикробного действия: например, цефалоспорины I поколения и ампициллина при инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, линкомицина при менингококковом менингите, канамицина при заболевании, в котором облигатно анаэробная микрофлора играла существенную роль (абдоминальные абсцессы), и др. До сегодняшнего дня нередки случаи «профилактического» применения антимикробных препаратов при оперативных пособиях в самых разных клиниках или при простудных заболеваниях, которое выглядит сомнительным с точки зрения соответствия потенциальной микрофлоры спектру действия используемых антимикробных средств.

Классификация антибиотиков и прочих химиотерапевтических (противомикробных) препаратов по спектру их действия — задача очень непростая. Сразу же встает вопрос, как группировать микроорганизмы с точки зрения их чувствительности (устойчивости), поскольку границы таких групп в данном случае часто размыты. Напомним, что спектр действия антимикробного вещества — это природная (конститутивная, врожденная) чувствительность или устойчивость к нему иногда вида или, часто, рода микроорганизмов (для некоторых антибиотиков даже семейства). Но в составе как вида, так и рода могут быть и чувствительные, и устойчивые, и промежуточные варианты. Не так уж редко приходится говорить о том, что среди чувствительных к антибиотику клеток популяции могут встречаться и устойчивые, среди чувствительных к антимикробным соединениям штаммов одного вида могут найтись резистентные к препарату. Тем не менее, автор в свое время взял на себя смелость разделить антимикробные препараты по спектру их действия, учитывая чувствительность основной части микроорганизмов к тому или иному препарату. За основу была взята следующая традиционная группировка микроорганизмов — возбудителей заболеваний человека: грамположительные и грамотрицательные бактерии, микоплазмы, хламидии и риккетсии, грибы, микобактерии. При этом исходили из того, что можно выделить антимикробные препараты, активные только или преимущественно в отношении отдельных групп либо нескольких групп болезнетворных микроорганизмов.

В результате классификация антибиотиков и антимикробных лекарственных средств выглядит следующим образом.

1. Антибиотики, действующие преимущественно на грамположительные и некоторые (ограниченно) грамотрицательные бактерии.
2. Антибиотики, действующие только на грамотрицательные бактерии.
3. Антимикробные лекарственные средства широкого противобактериального спектра действия.
4. Антибиотики широкого спектра действия.
5. Противогрибные препараты.
6. Антимикробактериальные препараты.

Можно было бы выделить еще и седьмую группу — противоопухолевых средств. Среди них есть антибиотики, в том числе и с противомикробным потенциалом. Но все эти препараты не предназначены для борьбы с инфекционной патологией, и их обсуждать здесь не представляется целесообразным.

Предположено, что исключительно в рабочих целях и микробиолог, и клиницист, используя данную градацию противомикробных средств, могут выбрать (или не использовать) определенные группы лекарственных препаратов, пригодных (или не пригодных) для лечебных целей или для тестирования чувствительности. В этом видится основной практический смысл предложенной группировки антимикробных соединений. Рассмотрим каждую из названных групп препаратов по отдельности.

Первую группу антибиотиков составляют **антимикробные соединения, преимущественно активные в отношении грамположительных кокков и палочек**. Это не значит, что любой из перечисленных ниже препаратов целесообразно использовать в лечебных целях при инфекциях, вызванных каждым из микробов. Но любой из них способен в той или иной мере подавить размножение, а в ряде ситуаций и жизнеспособность грамположительных бактерий. По сути, речь идет о группе антибиотиков узкого спектра. Хотя следует признать, что устоявшегося понимания самих терминов «узкоспектральный», «широкоспектральный» нет, тем не менее, ограниченность действия антибиотиков первой группы в основном на грамположительные бактерии позволяет отнести их к препаратам узкого спектра. К ним относятся бензилпенициллин, пенициллиназоустойчивые пенициллины, гликопептиды, линкомицин, фузидин (фузидиевая кислота), олеандомицин, линезолид.

Вспомним, на какие микроорганизмы действуют перечисленные антибиотики. Это грамположительные кокки, грамположительные палочки и некоторые грамотрицательные кокки (нейссерии). На каж-

дый из перечисленных микроорганизмов препарат может действовать в такой степени, что его активность будет достаточна для оказания и лечебного действия. Но может быть и так, что его действие окажется ограниченным, лишь для части микробов он будет активен как лечебный препарат. В этом отношении особо показательным является бензилпенициллин, не только самый первый, но и самый перспективный по лечебному потенциалу антибиотик, однако при одном условии — если микроб к нему чувствителен. В спектр действия бензилпенициллина входят стафилококки (если у них не возникла вторичная устойчивость к бензилпенициллину), стрептококки, включая *S. pneumoniae*, энтерококки, прежде всего *E. faecalis*, листерии, нейссерии, клостридии, актиномицеты, пептострептококки, превотеллы и некоторые другие [12, 21, 53, 58, 123]. Как видно, превалируют грамположительные микроорганизмы. Бензилпенициллин (пенициллин) открыл антибиотическую эру, прежде всего, как противостафилококковый антибиотик. Тогда эффект был ошеломляющим: удавалось спасти больных, которые еще вчера были обречены. Но очень быстро появились вторично (индуцированно) устойчивые штаммы стафилококка, которые распространились по всему миру и сделали бензилпенициллин перспективным для лечения стафилококковых заболеваний только в ограниченном количестве случаев (не более 10 %). Эта тема уже упомянута выше и будет рассматриваться далее, но о проблеме вторичной устойчивости к антибиотикам следует помнить по двум причинам. Во-первых, потому что сегодня применение бензилпенициллина при стафилококковых инфекциях в большинстве случаев нерационально. Во-вторых, потому что, если стафилококк чувствителен к пенициллину, то применение этого антибиотика было и остается наиболее целесообразным для лечения стафилококковых инфекций. Его можно использовать в широком диапазоне доз в силу низкого прямого токсического действия. А большие дозы (соответственно бактерицидные концентрации в организме больного) при стафилококковых тяжелых процессах очень важны.

Устойчивость стафилококков к бензилпенициллину в первые годы существования проблемы носила исключительно ферментативный характер: стафилококки разрушали бензилпенициллин с помощью фермента бета-лактамазы (пенициллиназы). Поэтому исследователи, изучавшие механизм инактивации антибиотика, справедливо ставили вопрос о получении такой модифицированной структуры пенициллина, которая была бы недоступна для гидролизующего фермента. В 1960-е годы это удалось: путем трансформации пенициллина (молекулы 6-аминопенициллановой кислоты)

были получены так называемые пенициллиназоустойчивые пенициллины: метициллин, оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин, флюклоксациллин, нафциллин. Метициллин сегодня практически не применяют (он наименее стабилен, может вводиться больным только парентерально и по некоторым другим причинам). Наиболее широко используют оксациллин, не столько в силу его химиотерапевтических свойств (он в чем-то даже уступает другим препаратам), но и из-за доступности и экономичности. Основное особое терапевтически значимое свойство оксациллина, клоксациллинов и нафциллина — активность в отношении стафилококков, продуцирующих пенициллиназу (бета-лактамазы). Никаких иных преимуществ у них нет. Более того, если стафилококк чувствителен к бензилпенициллину (а сегодня такое пусть редко, но бывает), то природный антибиотик оказывается много активнее полусинтетических препаратов — оксациллина и др. Это же касается действия пенициллиназоустойчивых пенициллинов на другие бактерии. МПК бензилпенициллина для стрептококков, нейссерий, клостридий, листерий заметно меньше, иногда значительно меньше, чем МПК пенициллиназоустойчивых пенициллинов.

По спектру действия других перечисленных выше антибиотиков: ванкомицина, линкомицина, фузидина, олеандомицина — их, прежде всего, следует отнести к противостафилококковым препаратам, что, однако, ни в коем случае не исключает их действия на другие микробы (табл. 2.1).

Скажем несколько слов о спектре действия относительно нового препарата — линезолида (синтетического соединения из группы оксазолидинонов). Это типичный узкоспектральный препарат, активный в отношении грамположительной микрофлоры: стафилококков, стрептококков, энтерококков, коринебактерий и др. [6]. Главное и очень существенное преимущество линезолида заключается в двух его свойствах. Во-первых, он активен в отношении резистентных стафилококков, вне зависимости от продукции ими пенициллиназ или в случае метаболической устойчивости (так называемый «метициллинрезистентности») — линезолид активен в отношении и тех, и других. Во-вторых, к нему чувствительны энтерококки (которые мало к чему чувствительны *in vivo*), в том числе и те, что резистентны к гликопептидам, т. е. ванкомицинуустойчивые энтерококки. Эти два свойства линезолида делают его весьма перспективным для лечения заболеваний, вызванных стафилококками и энтерококками, в тех регионах, где получили распространение (метициллинрезистентные) стафилококки (а это и Россия тоже) и ванкомицинуустойчивые стафилококки и энтерококки, последние в нашей стране пока, видимо, случаются очень редко [48, 58, 59, 105, 109].

Спектр противомикробного действия антибиотиков первой группы [6, 43, 52, 58, 123]

Микроорганизм	Антимикробные препараты первой группы						
	Бензилпенициллин	Пенициллиназоустойчивые пенициллины	Линкомицин	Ванкомицин	Олеандомицин	Фузидиевая кислота	Линезолид
<i>Staphylococcus spp.</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>Staphylococcus spp.</i> , образующие пенициллиназу	-	+	+	+	+	+	+
<i>Staphylococcus spp.</i> «метициллинрезистентные»	-	-	±	+	±	±	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	+	+	+	+	+	±	+
<i>S. pneumoniae</i>	+	+	+	+	+	±	+
<i>Streptococcus spp.</i>	+	±	+	+	+	+	+
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	-	-	-	±	±	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	-	-	+	-	-	+
<i>E. faecium</i>	±	-	-	+	-	-	+
<i>Neisseria meningitidis</i>	+	±	-	-	±	+	-
<i>N. gonorrhoeae</i>	±	±	-	±	±	+	±
Эшерихии, клебсиеллы, протеи и др.	-	-	-	-	-	-	-

(+) — природно чувствительные; (±) — часть штаммов конститутивно устойчива (не менее 10 %); (-) — устойчивы.

Вторая группа антибиотиков очень невелика — в нее входят полимиксины и азтреонам [123]. Это **препараты, активные только в отношении грамотрицательных бактерий**. Раньше полимиксинов было три: М, В и Е (колистин). Сегодня полимиксин М не выпускают. Два других препарата имеют хождение за рубежом, причем интерес к ним в последние годы возрождается [32, 70]. Полимиксины активны в отношении эшерихий, сальмонелл, шигелл; к ним чувствительны или умеренно чувствительны клебсиеллы, энтеробактеры, бруцеллы. Но главное положительное свойство полимиксинов, в основном определяющее их целесообразность для противомикробной терапии — активность в отношении палочек сине-зеленого гноя (*P. aeruginosa*). В спектр противомикробного действия полимиксинов не входят протеи и грамотрицательные неспорообразующие облигатные анаэробы.

Другое антибиотическое средство этой группы — азтреонам, бета-лактаменный антибиотик. В спектр действия синтетического

монобактама азтреонама входят бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa*, а также другие так называемые неферментирующие грамотрицательные бактерии (ацинетобактеры, буркхолдерии). Среди неферментирующих бактерий, включая *P. aeruginosa*, есть штаммы, природно малочувствительные или даже устойчивые к азтреонаму. Бактерии рода *Stenotrophomonas* к нему устойчивы.

Третья группа антибиотиков включает **антимикробные препараты, активные в отношении и грамположительных, и грамотрицательных бактерий** (вне зависимости от морфологии клеток). Их относительно много, они структурно принадлежат к разным группам антибактериальных соединений. Следует подчеркнуть: антибактериальных. В группу не включены особые по спектру антибиотиков и антимикробные препараты, активные в отношении микобактерий и безоболочечных структур. Речь идет об антимикробных средствах, действующих на бактерии, в историческом понимании «классические» возбудители гнойно-септической патологии — стафилококки, стрептококки, эшерихии, палочки сине-зеленого гноя и им подобные.

Поскольку антимикробных препаратов третьей группы сравнительно много, их целесообразно разделить на подгруппы — пенициллины широкого спектра действия, цефалоспорины, карбапенемы, аминогликозиды и прочие. При всей условности такое деление позволяет сравнивать спектры действия как отдельных групп препаратов, так и отдельных лекарственных средств. Подгруппы препаратов представлены на схеме 2.1.

Среди пенициллинов широкого спектра действия и исторически, и с точки зрения клинической значимости следует, прежде всего,

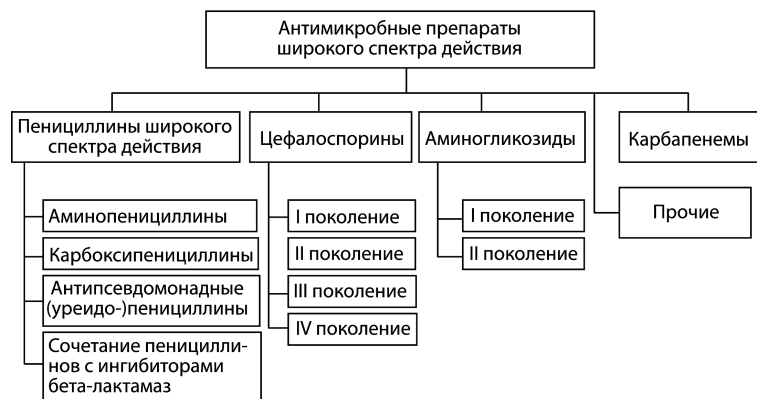


Схема 2.1. Подгруппы антимикробных препаратов

упомянуть aminopenicillin — ampicillin. Скоро будет полвека, как этот антибиотик применяют в медицинской практике, и до сегодняшнего дня он остается одним из наиболее широко используемых препаратов. Во многом это определяется спектром его противомикробного действия, бактерицидностью и хорошей переносимостью больными (низкой токсичностью). Спектр действия ампициллина на грамположительные бактерии во многом соответствует спектру действия бензилпенициллина. Он высоко активен в отношении стрептококков, включая пневмококки, энтерококков, клостридий, листерий и стафилококков, но в отношении последних только при условии, если стафилококки не образуют бета-лактамазы и не являются «метициллинрезистентными». Ампициллин подавляет и нейссерии (гонококки, менингококки). То есть все как у пенициллина. Но спектр действия ампициллина имеет одно принципиальное отличие, он активен в отношении некоторых грамотрицательных палочек. Их немного и МПК не так малы, как для грамположительных кокков, но, тем не менее, *E. coli*, часть штаммов *K. pneumoniae*, *H. influenzae* к нему природно чувствительны. Это не свойственно бензилпенициллину. К aminopenicillins относится и амоксициллин, спектр действия которого не отличается от спектра ампициллина. Различие между ними главным образом сводится к фармакокинетике — биодоступность амоксициллина при оральном введении выше, а выведение из организма менее интенсивное, чем у ампициллина.

Спектр действия карбоксипенициллинов (карбенициллина, тикарциллина), в отличие от спектра aminopenicillins, имеет одну принципиальную особенность — они активны в отношении *P. aeruginosa*. Карбоксипенициллины вполне можно было бы отнести к первым антисевдомонадным пенициллинам, что соответствовало бы их основному предназначению как лечебных препаратов. Но антисевдомонадными пенициллинами принято называть группу уреидопенициллинов: пиперациллин, мезлоциллин, азлоциллин, из которых только пиперациллин стабильно поступает на отечественный фармацевтический рынок. В спектре противобактериального действия пиперациллина следует, в первую очередь, выделить его активность в отношении палочек сине-зеленого гноя. Это один из немногих антибиотиков, показанием к применению которого являются инфекции, вызванные *P. aeruginosa*. Среди других грамотрицательных бактерий, природно чувствительных к пиперациллину, следует отметить эшерихии, морганеллы, провиденсии, энтеробактеры, клебсиеллы, серрации, протеи. В спектр действия пиперациллина входят те же грамположительные бактерии, что и в спектр aminopenicillins.

пенициллинов. Однако как и ампициллин, пиперациллин не активен в отношении стафилококков, образующих пенициллиназы и «метициллинрезистентных»; вторичная резистентность к нему грамотрицательных палочек, в том числе и синегнойных, возникает достаточно часто, особенно среди госпитальных штаммов. Несколько условно к этой же подгруппе отнесены сочетанные препараты, пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз: ампициллин — сульбактам, амоксициллин — клавулановая кислота, пиперациллин — тазобактам. «Условно» потому, что сами ингибиторы по структуре не пенициллины, хотя и бета-лактамы. Но их сочетают с пенициллинами. Механизм действия этих препаратов охарактеризован выше. Спектр их действия основан на спектре действия антибиотика пенициллиновой группы, а ингибитор решает проблему ферментативной устойчивости к этому пенициллину, подавляя активность микробных пенициллиназ.

Следующая подгруппа антибиотиков широкого противобактериального спектра действия — цефалоспорины. Их делят на поколения и, хотя элемент хронологии в этом делении есть, главное различие между поколениями цефалоспоринов — это преимущественное действие каждого из них на те или иные микроорганизмы — возбудители заболеваний человека. Прежде всего, напомним, какие из цефалоспоринов к какому поколению принадлежат. Упомянем только те из них, которые реально применяют в отечественной медицине и некоторые часто используемые за рубежом. Препараты, вводимые парентерально и орально, представлены вместе, поскольку на спектр их действия способ введения не влияет.

I поколение: цефалотин, цефазолин, цефалексин.

II поколение: цефуроксим и цефуроксим аксетил (цефуроксим — это единственный цефалоспорин, имеющий формы и для парентерального, и для орального введения), цефамандол, цефокситин, цефаклор.

III поколение: цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефтибутен, цефиксим.

IV поколение: цефепим, цефпиром.

Следует выделить главные, принципиальные отличия в спектре действия поколений цефалоспоринов. Речь идет не только о действии или отсутствии действия на тот или иной микроб (хотя такие различия тоже есть, о них будет упомянуто далее); пожалуй, главное — это преимущественная, большая активность тех или иных поколений в отношении отдельных групп микроорганизмов. Для I поколения характерна, прежде всего, активность в отношении грамположительных бактерий, в том числе стафилококков, причем тех,

которые образуют пенициллиназу (т. е. стафилококков, устойчивых к бензилпенициллину и пенициллинам широкого спектра действия). В этом отношении они близки к пеницилиназоустойчивым пенициллинам (оксациллин и др.). Но, кроме того, цефалоспорины I поколения действуют на некоторые грамотрицательные палочки — эшерихии, протеи не образующие индол (*P. mirabilis*), сальмонеллы, шигеллы. Активность их в отношении грамотрицательных бактерий относительно невелика. В этом отношении они существенно уступают и ампициллину, и цефалоспорином III–IV поколений.

Цефалоспорины II поколения отличаются от предшествующей несколько большей активностью в отношении грамотрицательных бактерий. В спектр их противобактериального действия входят часть штаммов энтеробактеров, клебсиелл, индолобразующих протеев (*P. vulgaris*), представителей некоторых других родов. Особое место занимает цефокситин, один из немногих антибиотиков, активных в отношении *Bacteroides fragilis*.

По действию на грамотрицательные бактерии значительный шаг вперед представляют собой цефалоспорины III поколения. Они действуют и на грамположительные бактерии, в том числе все те, на которые действуют цефалоспорины I поколения. Но активность антибиотиков I поколения в данном случае по действию на грамположительные кокки значительно выше, чем у представителей III поколения. Зато у последних значительно больше удельная активность в отношении грамотрицательных палочек. Эти бактерии — основная мишень их действия. Если попробовать интерпретировать клиническую значимость спектра действия цефалоспоринов I и III поколений, то можно сказать и так: цефалоспорины I поколения наиболее целесообразны для терапии стафилококковых и стрептококковых заболеваний, а представители III поколения — для лечения патологии, вызванной эшерихиями, клебсиеллами и другими грамотрицательными палочками. Спектр действия отдельных представителей цефалоспоринов III поколения имеет некоторые особенности. По сути, они сводятся к большей или меньшей активности в отношении таких бактерий, как *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas spp.* и некоторых других. Следует отметить, что это обстоятельство вносит определенную путаницу в ту информацию, которая приводится в некоторых изданиях. В частности, в спектр действия цефотаксима и цефтриаксона включены палочки сине-зеленого гноя. Формально это действительно так. Часть штаммов *P. aeruginosa* чувствительна или промежуточна по чувствительности к этим антибиотикам. Однако МПК для значительной части штаммов превышают порог чувствительности. Оба антибиотика нецелесообразно приме-

нять при процессах, вызванных *P. aeruginosa*. В то же время такие представители III поколения цефалоспоринов, как цефтазидим и цефоперазон могут быть с полным основанием причислены к антипсевдомонадным антибиотикам. Цефтазидим более активен в отношении ацинетобактеров, чем другие препараты этой группы. К цефтазидиму и цефоперазону чувствительна часть культур *Stenotrophomonas spp.*, в то время как к другим цефалоспорином III поколения они устойчивы. Отдельно следует упомянуть два цефалоспорина III поколения для орального введения — цефиксим и цефтибутен. Вопреки тому, что было сказано выше, они малоактивны в отношении грамположительных бактерий и не активны в отношении стафилококков. Цефтибутен не действует на цепочковые кокки; к цефиксиму есть чувствительные штаммы пневмококков и других стрептококков, но удельная активность антибиотика в данном случае невелика. Это же можно заметить и о действии обоих препаратов на цитробактеры, энтеробактеры. Палочки сине-зеленого гноя к ним устойчивы. В табл. 2.2 представлен спектр действия цефалоспоринов с акцентом на те свойства этих антибиотиков, которые имеют практическую значимость при лечении больных.

Цефалоспорины IV поколения (цефепим, цефпиром).

Принципиальная особенность этих антибиотиков заключается в том, что они как бы сочетают высокую активность цефалоспоринов I поколения в отношении грамположительных бактерий и активность цефалоспоринов III поколения в отношении грамотрицательных палочек. Образно говоря, эти антибиотики по спектру действия комбинируют свойства цефазолина и цефотаксима. К ним чувствительны стафилококки, стрептококки, включая пневмококки, нейссерии, эшерихии, клебсиеллы, энтеробактеры, протеи, морганеллы, гемофильные палочки, сальмонеллы, шигеллы и некоторые другие. Но энтерококки, палочки сине-зеленого гноя, многие штаммы ацинетобактеров, бактероиды и ряд других микроорганизмов к этим антибиотикам устойчивы.

Спектр действия аминогликозидов сравнительно близок; определенное различие есть только между аминогликозидами I и II поколений. Но и между ними существует много общего. Все аминогликозиды не активны в отношении облигатно анаэробных бактерий, все малоактивны или не активны в отношении цепочковых кокков и нейссерий (гонококков и менингококков). В спектр действия всех аминогликозидов входят стафилококки, эшерихии, протеи, клебсиеллы. Но далее, как отмечено, по спектру действия между аминогликозидами двух поколений проявляются заметные отличия. К первому принадлежат канамицин, неомицин (применяется ограниченно,

только местно в комбинированных лекарственных формах) и стрептомицин. Ко второму — гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин. Различие сводится к большей активности препаратов II поколения в отношении грамотрицательных бактерий: к ним чувствительны культуры *E. aerogenes*, *P. aeruginosa*, некоторые штаммы *Acinetobacter*. К этому следует добавить существенное различие в количестве вторично устойчивых штаммов бактерий. Резистентность к канамицину и стрептомицину распространена достаточно широко, устойчивых штаммов в 2–4 раза больше, чем к аминогликозидам II поколения.

В истории медицины огромную роль сыграла природная чувствительность к стрептомицину *M. tuberculosis*.

По спектру противомикробного действия карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем) представляют собой особую группу. Этим препаратам недаром пытались присвоить такие характеристики как «суперантибиотики», «золотая пуля». Все это шло именно от способности карбапенемов подавлять рост и жизнеспособность широкого круга аэробных и анаэробных бактерий. Спектр их противобактериального действия в самом деле шире, чем у остальных антибиотиков третьей группы. Он включает стафилококки, стрептококки, в том числе пневмококки, листерии, нейссерии (гонококки и менингококки), кишечные палочки, цитробактеры, клебсиеллы, протеи, сальмонеллы, шигеллы, гемофильные палочки. К ним, пусть частично, но в 60–80 % случаев, природно чувствительны так называемые неферментирующие бактерии, в том числе палочки сине-зеленого гноя и ацинетобактеры [26, 40, 50, 74].

К карбапенемам облигатно анаэробные бактерии также чувствительны, в том числе клостридии, превотеллы, анаэробные кокки и, что особо следует подчеркнуть, бактероиды. Чувствительность *B. fragilis* к карбапенемам не очень велика, МПК для большинства штаммов колеблется в пределах 0,25–2,0 мкг/мл. Но, если вспомнить природную устойчивость бактероидов к большинству антибиотиков, отмеченная чувствительность этих микроорганизмов к карбапенемам имеет, без сомнения, определенное клиническое значение.

Однако считать карбапенемы универсальными по спектру действия антибиотиками было бы большим преувеличением. Помимо грибов, хламидий, микоплазм к ним устойчивы так называемые (сметициллинрезистентные) стафилококки. Несмотря на некоторую противоречивость результатов исследований, можно признать *Stenotrophomonas maltophilia* устойчивой ко всем трем карбапенемам. В большинстве случаев к ним устойчивы штаммы *Burkholderia cepacia*, хотя есть мнение, что меропенем может быть и активным в отношении этого микроба. Более того, меропенем некоторыми

авторами рассматривается как антибиотик резерва при инфекциях, вызванных *B. ceracia* и *B. pseudomallei*.

Как уже сказано выше, существует три карбапенема, нашедших широкое клиническое применение: имипенем, меропенем и эртапенем. Они отличаются друг от друга фармакокинетическими свойствами (два последних предпочтительны, особенно эртапенем). Эртапенем можно вводить и внутривенно, и внутримышечно, в то время как два других только внутривенно. Но в плане обсуждаемой проблемы возникает естественный вопрос: чем они отличаются друг от друга по противомикробному действию? Следует подчеркнуть, что спектр их противомикробного действия в целом близок, принципиальных различий между ними по этому показателю нет. Тем не менее можно отметить, что удельная активность каждого из них (по МПК) имеет свои особенности. Для подавления кишечных палочек, цитробактеров, энтеробактеров, протеев и некоторых других грамотрицательных палочек эртапенема требуется в 2–8 раз меньше, чем имипенема. В то же время по действию на грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки, клостридии, листерии) имипенем не уступает двум другим карбапенемам или превосходит их; его МПК могут быть в 2–4 раза меньше, чем МПК эртапенема и меропенема (табл. 2.2).

К числу «прочих» в группе антибиотиков широкого противобактериального спектра действия могут быть отнесены фосфомицин, клиндамицин. В определенной степени к ним принадлежат нитрофураны. Среди названных препаратов, хорошо известных медицинской общественности, особо следует выделить спектр противомикробного действия **клиндамицина** (7-хлор-7-дезоксилинкомицина). Будучи производным линкомицина, антибиотик активен в отношении грамположительных бактерий, но в значительно большей степени, чем в базовый препарат. В отличие от спектра действия исходного антибиотика, к клиндамицину чувствительны облигатно анаэробные бактерии, в том числе *B. fragilis* [24, 44, 95, 106, 123]. Круг антибактериальных препаратов, активных в отношении бактериоидов, узок. Клиндамицин не только принадлежит к их числу, но и является наиболее активным. В то же время интенсивное применение линкозамидов привело к появлению резистентных к ним бактериоидов [107]. Помимо бактериоидов в спектр действия клиндамицина входят клостридии, анаэробные кокки, превотеллы, пропионибактерии, фузобактерии. Однако среди превотелл и фузобактерий встречаются природно устойчивые штаммы. Кроме того, среди патогенных клостридий чувствительность к клиндамицину иных видов, кроме *C. perfringens*, признается не всеми исследователями. Автор более склонен связать этот факт с методическим несовершенством определения чувствительности клостридий к антибиотикам.

Таблица 2.2

Спектр противомикробного действия цефалоспоринов (выборочно; взяты основные препараты, в том числе нашедшие применение в отечественной практике) [42, 61–63, 115, 121]

Микроб	I поколение			II поколение			III поколение					IV поколение		
	Цеф-алотин	Цеф-азолин	Цеф-алексин	Цеф-уро-ксим	Цеф-ама-мандол	Цеф-окси-тин	Цеф-аклор	Цеф-отаксим	Цефтри-аксон	Цеф-тази-дим	Цеф-опе-разон	Цеф-иксим	Цефти-бутен	Цеф-епим
<i>Staphylococcus spp.</i>	++	+	+	++	++	+	++	+	+	+	+	+	+	++
<i>Staphylococcus spp.</i> «метициллинрезистентные»	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Streptococcus spp.</i>	++	++	+	++	++	+	++	++	+	+	+	+	+	++
<i>S. pneumoniae</i>	++	++	+	++	++	+	++	++	+	+	+	+	+	++
<i>Neisseria meningitidis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>N. gonorrhoeae</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Citrobacter spp.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Enterobacter spp.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Klebsiella spp.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Proteus vulgaris</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>P. mirabilis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Acinetobacter spp.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Clostridium spp.</i> (не <i>C. difficile</i>)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Bacteroides fragilis</i> (гр.)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Prevotella spp.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

(++) — природно чувствительны, удельная активность среди цефалоспоринов наибольшая; (+) — природно чувствительны; (±) — часть штаммов конститутивно устойчива (не менее 10 %); (–) — устойчивы.

Фосфомицин активен в отношении стафилококков, ограниченного числа штаммов стрептококков, кишечных палочек, сальмонелл, шигелл и некоторых других представителей семейства *Enterobacteriaceae*. Хотя антибиотик иногда причисляют к бактерицидным, его МПК для чувствительных бактерий достаточно велики. Несомненное преимущество фосфомицина в его способности действовать на бактерии, устойчивые к наиболее применяемым группам противомикробных лекарственных средств. Для большинства микроорганизмов, возбудителей заболеваний человека, критерии чувствительности к фосфомицину или не установлены, или выглядят достаточно условными.

Четвертая группа антибиотиков широкого спектра действия представляет интерес по нескольким соображениям. Эти препараты активны (каждый по-своему) в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий. В спектр их действия, кроме бактерий, входят (правда избирательно) риккетсии, микоплазмы, хламидии, микобактерии. Особенность спектра действия этих антимикробных средств определила их значимость для лечения тяжелых инфекционных заболеваний, в том числе высококонтагиозных, социально опасных. Интерес к этой группе связан еще и с тем, что она включает ряд антибиотиков, которые принято называть «старыми», но роль которых не просто сохранилась. В последние годы их клиническая значимость начала нарастать, поскольку появились новые показания к применению. Определенное значение имеет и тот факт, что длительное ограниченное использование способствовало снижению числа вторично устойчивых к этим антибиотикам штаммов. Наконец, именно в этой группе в последние годы появились новые препараты с интересными противомикробными свойствами.

Речь идет о тетрациклинах, макролидах, хлорамфениколе, рифампине, фторхинолонах. К этой же группе лекарственных средств можно отнести и сульфаниламиды. Особый интерес представляет спектр противомикробного действия сочетания сульфаниламида с триметопримом. Последний часто тоже называют сульфаниламидом, хотя фактически он таковым не является.

Каждая из этих групп имеет свой специфичный для нее спектр противомикробного действия, почему каждую из них следует характеризовать отдельно.

Начнем со спектра действия макролидов хотя бы потому, что их история насчитывает более полувека. Но при всех сомнениях и дискуссиях макролиды остаются одной из самых широко применяемых групп антибиотиков именно в силу особенностей спектра их действия (хотя и не только). Существует, пусть несколько условно, четы-

ре группы макролидов. Это деление основано на структурных вариантах макролактонного кольца, но не одна структура определяет их индивидуальную характеристику. Существуют различия, пусть не принципиальные, и в их противомикробном действии.

Итак, четыре группы: 14-членные макролиды (эритромицин, олеандомицин, кларитромицин, рокситромицин и нек. др.); 15-членные макролиды, их еще называют азолидами, поскольку в макролактонное кольцо включен атом азота (азитромицин), 16-членные макролиды (спирамицин, джозамицин и нек. др.); наконец, особую группу макролидных антибиотиков составляют так называемые кетолиды, полусинтетические производные эритромицина, один из которых (телитромицин) недавно внедрен в клиническую практику.

Что же объединяет макролиды по их противомикробному действию и какие отличия (помимо структурных и фармакокинетических) им присущи? Все макролидные антибиотики по спектру их противомикробного действия активны в отношении грамположительных кокков — стафилококков, стрептококков, включая пневмококки, но не энтерококки. К ним чувствительны многие штаммы коринебактерий, листерий, нейссерий, анаэробных кокков, а также хламидии и микоплазмы. Однако степень чувствительности (МПК) и частота первично резистентных или, что чаще, малочувствительных микроорганизмов к каждому из макролидов различна. Сразу же можно отметить, что среди макролидных антибиотиков, с которыми хорошо знакомы отечественные врачи, наименьший интерес по спектру его противомикробного действия представляет олеандомицин. Этот антибиотик в клиническом плане интересен только при инфекциях, вызванных грамположительными кокками (стафилококками, стрептококками) при условии, что у них нет индуцированной (вторичной) устойчивости. А в отечественной практике вторичная устойчивость к макролидам пока остается серьезной проблемой. Хотя олеандомицин имеет спектр действия, очень близкий к спектру действия других 14-членных макролидов, удельная активность его существенно ниже, и из-за этого во многих странах он исключен из перечня применяемых антибиотиков. При наличии других макролидов он просто не нужен. Следует отметить, что особенностями спектра действия макролидов во многом определяются удельной активностью каждого соединения — большей или меньшей МПК и особенностями фармакокинетики — большей или меньшей проницаемостью гистогематических барьеров. В целом же, повторимся, спектр противомикробного действия макролидов близок.

С этой оговоркой рассмотрим спектр действия 14- и 15-членных макролидов, в том числе наиболее широко применяемого (и самого «старого») — эритромицина. Стало традицией рассматривать этот

антибиотик как некий стандарт для остальных макролидов. И тут дело не только в его «возрасте», но и в свойствах. Как видно из табл. 2.3, спектр противомикробного действия эритромицина мало чем отличается от спектра других антибиотиков группы. Впрочем, это закономерно и касается большинства других характеристик макролидов (что, однако, не исключает различий). В таблице приведен перечень основных микроорганизмов – возбудителей заболеваний человека, являющихся мишенью действия макролидных антибиотиков. Не упомянуты несколько групп: гемофильные бактерии, некоторые энтеробактерии и облигатно анаэробные бактерии. В отдельных руководствах читатель встретит упоминание о том, что макролиды могут быть активными в отношении ряда видов грамотрицательных кишечных бактерий и *H. influenzae*. Для такого утверждения есть

Таблица 2.3

Спектр противомикробного действия основных антибиотиков группы макролидов (выборочно) [5, 10, 33, 45, 55, 99, 118]

Микроорганизм	Эритромицин	Кларитромицин	Олеандомицин	Азитромицин	Спирамицин	Телитромицин
<i>Staphylococcus spp.</i>	+	++	+	+	+	++
<i>Staphylococcus spp.</i> «метициллинрезистентные»	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus spp.</i>	+	+	+	+	+	++
<i>S. pneumoniae</i>	++	+	+	+	++	++
<i>Enterococcus spp.</i>	±	±	-	-	-	±
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	++	++	+	+	+	++
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	+	-	±	+	+
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+	+	±	±	±	+
<i>Bordetella pertussis</i>	++	++	±	+	+	++
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+	±	+	±	+
<i>Legionella pneumophila</i>	++	+	-	+	-	+
<i>Campylobacter spp.</i>	±	+	-	++	+	+
<i>Helicobacter pylori</i>	+	++	-	+	±	+
<i>Bartonella henselae</i>	+	++	-	+	-	++
<i>Borrelia burgdorferi</i>	±	+	-	±	-	+
<i>Chlamydiae* spp.</i>	+	+	-	+	-	+
<i>Mycoplasma hominis</i>	-	-	-	±	-	-
<i>M. pneumoniae</i>	++	++	-	+	+	++
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	±	+	-	±	-	+
Атипичные микобактерии	±	+	-	+	-	± (-)
<i>Toxoplasma gondii</i>	±	±	-	-	+	+

* Роды *Chlamydiae* и *Chlamydophila* не разделены.

(++) – микроорганизмы наиболее чувствительны; (+) – микроорганизмы, как правило, чувствительны; (±) – часть штаммов конститутивно устойчивы (не менее 10 %); (±) (-) – данные противоречивы.

определенные основания. В основном это относится к азитромицину. Его МПК для *E. coli*, *H. influenzae*, *P. mirabilis*, даже для штаммов сальмонелл, шигелл и иерсиний близки к терапевтически значимым. Их можно назвать малочувствительными, а иногда чувствительными к антибиотику. Тем не менее лечебного значения этот факт не имеет. При терапии заболеваний, вызванных данными микробами, макролиды существенно уступают по эффективности другим антибиотикам соответствующего спектра действия.

Аналогичный подход приемлем и при оценке потенциала макролидов в отношении облигатно анаэробных бактерий. Действительно, к макролидам чувствительны анаэробные кокки. Близки к лечебным МПК эритромицина и кларитромицина для клостридий и некоторых штаммов превотелл. Однако говорить об активности макролидов в отношении бактериоидов, многих штаммов фузобактерий и превотелл не приходится. Эти подавляющие концентрации или на грани между чувствительными и устойчивыми, или, скорее, позволяют говорить об устойчивости бактериоидов и многих других штаммов облигатных анаэробов других таксономических групп к макролидам. Антибиотики-макролиды не входят в пул тех антимикробных средств, которые пригодны для терапии инфекций, вызванных анаэробами. Напомним, что это клиндамицин, метронидазол, бензилпенициллин (клостридии), цефокситин и некоторые другие.

Особое место среди макролидов занимает телитромицин, первый и пока единственный кетолид, внедренный в клиническую практику. Оценка его особого антимикробного действия может быть двоякой. Наиболее часто упоминается такое преимущество телитромицина, как его активность в отношении микроорганизмов, устойчивых к другим макролидам. Это очень важное обстоятельство. Штаммы стафилококков, цепочковых кокков, в том числе пневмококков, устойчивые к эритромицину, получили распространение; иногда резистентность имеет драматичный характер. Устойчивость к одному макролиду, как правило, распространяется на все антибиотики группы. Так было, пока не появился телитромицин. Имея иную, чем другие макролиды, мишень в микробной рибосоме, подавляя синтез другого белка, антибиотик тем самым способен подавлять клетки, устойчивые к эритромицину и другим антибиотикам группы. Это не значит, что к телитромицину не может возникнуть вторичная устойчивость – такие случаи известны. Но эта устойчивость не является следствием устойчивости ко всей группе макролидных антибиотиков [114].

Вторая важная характеристика противомикробного действия телитромицина связана с его большей удельной активностью. Фигу-

рально говоря, он по данному признаку похож на лучшие представители группы, применительно к каждой микробной мишени.

К антибиотикам широкого спектра действия принадлежат тетрациклины, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, риккетсий, хламидий, микоплазм и некоторых простейших. Тетрациклины сыграли важную роль в развитии противомикробной терапии многих инфекционных заболеваний. Однако вторичная устойчивость бактерий к этим «старым» антибиотикам существенно ограничила их применение в конце прошлого столетия. Тем не менее, тетрациклины не только сохранили свою значимость как лечебные препараты. Сегодня можно отметить своеобразный «ренессанс» интереса к этим антибиотикам. Он связан с несколькими факторами. Во-первых, число устойчивых к ним штаммов очень медленно, но уменьшается. Во-вторых, наметились новые сферы их применения, среди которых необходимо прежде всего отметить появившиеся сообщения о целесообразности применения тетрациклинов для лечения инфекций, вызванных метициллинрезистентными стафилококками. Наконец, и это очень важно, впервые за многие годы удалось на базе «старых» тетрациклинов (миноциклина) получить новые производные — глицилциклины, первый из которых, тигециклин (Tigecycline) внедрен в клиническую практику. Спектр действия тигециклина имеет ряд особенностей, существенно расширяющих перспективу клинического применения тетрациклинов и открывающих новые направления поиска антибиотиков данной группы.

Тетрациклины сегодня относительно небольшая группа препаратов: тетрациклин, доксициклин, миноциклин и уже названный тигециклин (русская транскрипция этого названия еще не стала общепринятой, некоторые авторы обозначат его как тайгециклин). Ушел в историю хлортетрациклин (биомицин); его используют только как ветеринарный антибиотик. Забыт метациклин (рондомицин). Окситетрациклин используют только как полупродукт в производственных целях.

Спектр противомикробного действия тетрациклинов приведен в табл. 2.4. Она содержит известные данные, но с теми уточнениями, которые необходимо было внести на основании анализа публикаций последних лет, преимущественно в связи с новыми данными о противомикробном действии доксициклина, миноциклина и, особенно, тигециклина.

Помимо названных в таблице микроорганизмов, к тетрациклинам чувствительны возбудители ряда тяжелых заболеваний, в частности чумы (*Y. pestis*), легионеллеза (*L. pneumophila*), мелиоидоза

Спектр противомикробного действия тетрациклинов
[12, 14, 41, 57, 63, 96, 100]

Микроорганизм	Тетрациклин	Доксициклин	Миноциклин	Тигециклин
<i>Staphylococcus spp.</i>	+	+	+	+
<i>Staphylococcus spp.</i> «метициллинрезистентные»	–	–	±	+
<i>Streptococcus spp.</i>	+	+	+	+
<i>S. pneumoniae</i>	+	+	+	+
<i>Enterococcus spp.</i>	–	–	–	+
<i>Listeria monocytogenes</i>	±	+	+	+
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+	+	+	+
<i>N. meningitidis</i>	+	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+
<i>Citrobacter spp.</i>	+	+	+	+
<i>Enterobacter aerogenes</i>	±	–	±	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+	+	±	+
<i>Proteus vulgaris</i>	–	–	–	+
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	–	–	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	–	–	±
<i>Vibrio cholerae</i>	+	+		
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+	+	+
<i>Brucella spp.</i>	+	+	+	
<i>Chlamydia spp.</i>	+	+	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	+	+	+
<i>Rickettsia spp.</i>	+	+	+	
<i>Bacteroides spp.</i>	–	–	±	±
<i>Prevotella spp.</i>	±	±	±	+
<i>Clostridium perfringens</i>	+	+	+	+
<i>Bacillus anthracis</i>	±	+	±	+

(+) — природно чувствительны; (±) — часть штаммов конститутивно устойчива; (–) — устойчивы.

(*B. pseudomallei*), туляремии (*F. tularensis*) и некоторые другие микроорганизмы. Тетрациклины активны в отношении ряда спирохет, включая возбудителей сифилиса, болезни Лайма, возвратного тифа. Нокардии чувствительны к тигециклину и, особенно, к миноциклину. То, что микроб входит в спектр действия антибиотиков тетрациклиновой группы, не всегда означает реальную возможность их применения при вызванных этими микроорганизмами заболеваний. Чаще всего это связано со вторичной устойчивостью длительно применяемых антибиотиков-тетрациклинов в медицине, ветеринарии и животноводстве (в последнем случае они используются как питательная добавка). В частности, вторичная резистентность суще-

ственно ограничила их применение при инфекциях, вызванных цепочковыми кокками, в том числе пневмококками. Перекрестная резистентность к тетрациклинам, в свою очередь, весьма этому способствовала. В этой связи существенный интерес представляет препарат тигециклин, производное миноциклина. Структура тигециклина, как отмечено выше, такова, что модификация рибосомальной мишени и феномен выброса (эффлюкс), т. е. то, что определяет устойчивость к тетрациклинам, на чувствительность микроба к тигециклину не влияют (или увеличивает МПК к нему лишь в небольшой степени). Более того, проблема множественной устойчивости бактерий (не только к тетрациклинам, но и к бета-лактамам, фторхинолонам, гликопептидам) также может решаться с помощью тигециклина — подобный вариант резистентности к нему или не проявляется, или ограниченно влияет на МПК. В частности, тигециклин является одним из немногих антибиотиков, с помощью которого пытаются решить проблему заболеваний, вызванных метициллинрезистентными стафилококками и ванкомициноустойчивыми энтерококками. Антибиотик был разрешен к клиническому применению в США в 2005 г. Его клинические испытания разрешены и в России. Прошло совсем немного времени. Время покажет, насколько перспективным является противомикробный потенциал тигециклина.

Естественно, что, как у любой группы антибиотиков, есть микробы, природно устойчивые к тетрациклинам. Не все они представлены в таблице. Помимо упомянутых *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptophomonas naltophilia*, *Bacteroides spp.*, *Enterococcus spp.*, полностью или частично устойчивыми являются коринебактерии, серрации, ацинетобактеры, возбудитель мягкого шанкра. За исключением возбудителей газовой гангрены (*C. perfringens*, *C. septicum*) и пропионибактерий чувствительность к тетрациклинам большинства облигатно анаэробных бактерий представляется весьма ограниченной и не имеющей серьезной клинической реализации.

Но при всех ограничительных обстоятельствах спектр действия тетрациклинов остается интересной и практически значимой характеристикой этой группы антибиотиков, определяющий перспективу их клинического применения.

Еще одна группа антимикробных средств широкого спектра — это фторхинолоны. Группа достаточно обширная, сравнительно интенсивно пополняемая, причем новые препараты, в основном, отличаются от предшественников противомикробной активностью (но не только, есть еще различия по фармакокинетическим свойствам). Анализируя достаточно многочисленные исследования спектра действия фторхинолонов, возникновение и распространение устойчивости к ним микроорганизмов, можно заметить, что различия между

отдельными представителями этой группы химиотерапевтических средств синтетической природы (хотя их и называют антибиотиками) не так уж велики. Они сводятся к большей или меньшей активности в отношении грамположительных кокков и анаэробных бактерий. Подчеркнем, большей или меньшей, но не отсутствующей. В этом фторхинолоны существенно отличаются от своих предшественников — хинолонов, которые являются узкоспектральными препаратами с не самой удачной фармакокинетикой и быстрым возникновением резистентности к ним бактерий. Фторхинолоны лишены этих недостатков.

Будучи препаратами широкого спектра, фторхинолоны активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, хламидий, микоплазм, микобактерий. И хотя не утихают споры, насколько они эффективны при микоплазмозах и хламидиозах, тем не менее целесообразность включения хламидий и микоплазм в спектр действия фторхинолонов сомнений не вызывает, да и рекомендации использовать их при некоторых классических формах заболеваний пока никто не отменял.

Классификация хинолонов пестра и их группировка на поколения разными авторами трактуется по-своему. Фторхинолоны — это производные своих предшественников, хинолонов, начиная с налидиксовой кислоты, которая, как говорилось выше, была узкоспектральным препаратом, активным только в отношении некоторых грамотрицательных бактерий. Первые фторхинолоны тоже отличались преимущественной активностью в отношении грамотрицательных палочек, хотя к ним уже были чувствительны и стафилококки, и нейссерии, и некоторые штаммы пневмококков. Но в целом активность ципрофлоксацина, пефлоксацина, норфлоксацина, офлоксацина в отношении грамположительных бактерий была невелика или отсутствовала. То же можно сказать и об их действии на облигатно анаэробные бактерии. Хотя дотошный читатель может указать на чувствительность некоторых штаммов стрептококков, пневмококков, клостридий, анаэробных кокков к ципрофлоксацину или офлоксацину, клинического значения эти свойства не имели. По мере успешного развития химии фторхинолонов, с появлением новых представителей препаратов этой группы решались, по сути, две проблемы: действия их на цепочковые кокки и активности фторхинолонов в отношении облигатно анаэробных бактерий. И те, и другие препараты сегодня не просто реальность, они прочно вошли в клиническую практику и большинство из них хорошо известны отечественным специалистам. Итак, первая группа фторхинолонов, преимущественно активных в отношении грамотрицательных бактерий, а среди грамположительных — в отношении стафилококков, названа выше (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.). Вторая группа —

это те препараты, спектр действия которых расширился за счет действия на стрептококки (включая пневмококки) при сохранении активности в отношении грамотрицательных бактерий и стафилококков: левофлоксацин, гатифлоксацин, клинафлоксацин, моксифлоксацин. И, наконец, несколько фторхинолонов приобрели активность в отношении облигатно анаэробных бактерий: это те же моксифлоксацин, гатифлоксацин, клинафлоксацин, а также тровафлоксацин и ситафлоксацин. Грань между второй и третьей группой условна. Не все фторхинолоны названы, не все названные нашли широкое клиническое применение. Главное, что можно отметить, спектр противомикробного действия фторхинолонов действительно очень широк и охватывает длинный список природно чувствительных к ним представителей разных таксономических групп [15, 16, 23, 35, 38, 90, 108, 119]. Невольно возникает вопрос, какие микроорганизмы являются основной мишенью для фторхинолонов, что главное в спектре их противомикробного действия. Автор попытался ответить на него, проанализировав опыт клинического применения этой группы препаратов. Перечень заболеваний, вызванных чувствительными к фторхинолонам микроорганизмами, достаточно велик. Тем не менее, можно выделить те из них, при которых противомикробное действие фторхинолонов является предпочтительным. В этом случае их называют основными препаратами, препаратами первого ряда, препаратами выбора. Это, прежде всего, заболевания, вызванные кишечными палочками и культурально близкими к ней микроорганизмами (энтеробактерами, цитробактерами, клебсиеллами). Высокой признана надежность фторхинолонов при процессах, вызванных сальмонеллами (включая *S. typhi*), шигеллами, серрациями, иерсиниями (*Y. enterocolitica*), аэромонадами. Значительно более широкое подтверждение спектр действия фторхинолонов получил по действию на микроорганизмы, возбудители заболеваний, терапия которых этими препаратами целесообразна в случае невозможности применить другие, более широко признанные противомикробные средства, т. е. в тех клинических ситуациях, когда фторхинолоны являются препаратами «резерва», второго ряда и т. п. Среди таких микроорганизмов бактерии родов *Proteus*, *Providencia*, *Campylobacter*, *Acinetobacter*, *Kingella*, таких видов, как *P. aeruginosa*, *V. cholerae*, *M. catarrhalis*, *B. cepacia*, *B. henselae*, и ряд других [27, 36, 53, 64, 123]. Клинически признана эффективность фторхинолонов при заболеваниях, вызванных риккетсиями (хотя препаратами первого ряда остаются тетрациклины). Фторхинолоны являются препаратами резерва при хламидийных и микоплазменных процессах (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*), при патологиях, вызванных *F. tularensis*, *H. influenzae*. Отмечена высокая чувствительность легионелл к гатифлоксацину, моксифлоксацину и левофлоксацину. Эти же препараты найдены эффективными при легионеллезе.

Клинически значимой признана чувствительность к ципрофлоксацину возбудителя чумы.

В спектр противомикробного действия фторхинолонов входят микобактерии. Среди них как *M. tuberculosis*, другие микобактерии, характеризующиеся медленным ростом, так и виды, дающие быстрый рост. Клиническое подтверждение чувствительности было получено при терапии микобактериозов, вызванных *M. kansasii*, *M. genavense*, *M. avium* (группа), *M. fortuitum* (группа). Установлена активность ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина. В частности, ципрофлоксацин и моксифлоксацин признаны препаратами резерва при процессах, вызванных палочкой Коха. Вместе с тем отмечено, что и среди *M. tuberculosis*, и среди представителей других видов могут быть штаммы, малочувствительные или природно устойчивые к фторхинолонам, что определяет необходимость соответствующего лабораторного тестирования.

Неоднозначно трактуется чувствительность к фторхинолонам облигатно анаэробных бактерий. Выше уже отмечалось, что такие препараты, как тровафлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин и некоторые другие, могут быть отнесены к активным в отношении анаэробов. Действительно, к этим препаратам чувствительны штаммы *C. perfringens*, многие штаммы пептострептококков, фузобактерий и превотелл. В этом убеждает чувствительность 50 % выделенных культур. Но если исходить из 90 % чувствительности, то оказывается, что для многих из них МПК достигают 8–16 мкг/мл. Наибольшее количество малочувствительных и устойчивых культур найдено среди бактериоидов. И хотя моксифлоксацин и гатифлоксацин отнесены к перспективным для терапии анаэробных инфекций как препараты резерва, определение чувствительности к ним возбудителя-анаэроба является весьма целесообразным, если не сказать просто необходимым.

Положительным фактором является ограниченное количество вторично устойчивых к фторхинолонам штаммов микроорганизмов разных групп. За редким исключением, резистентность распространяется не более чем на 10 % культур. Однако в отделениях интенсивной терапии, среди больных с гнойной патологией, требующей длительного и повторного лечения антибиотиками, число устойчивых штаммов может быть существенно большим. Резистентность, как правило, носит перекрестный характер, однако ее степень во многом зависит от исходной чувствительности штамма: чем больше МПК для конкретного микроба, тем быстрее развивается устойчивость, тем она значительнее.

Особую группу антимикробных препаратов составляют те из них, которые обладают противогрибковой активностью. Это действительно только противогрибковые лекарственные средства. Те ого-

ворки, что некоторые из них (азолы, в частности) действуют на отдельные виды кокков, никакого терапевтического смысла не имеют. Спектр действия противогрибковых препаратов фактически узок и ограничивается многими (для одних) или некоторыми (для других) представителями грибов, вызывающих заболевания человека.

Существует несколько классификаций противогрибковых лекарственных средств. Их часто делят по химической принадлежности (полиены, азолы и пр.), что мало характеризует их противомикробное действие. В таком контексте более уместно их деление на препараты системного, местного и смешанного действия, хотя четкую границу между этими группами провести трудно. Например, один из наиболее широко применяемых противогрибковых антибиотиков амфотерицин В играет доминирующую роль при системных, диссеминированных микозах, и в этом его основная ценность. Но его применяют и местно, хотя редко, ограниченно; для местного применения достаточно других — более доступных препаратов.

Не просто классифицировать противогрибковые средства по спектру их противомикробного действия. Почему, становится понятно, если посмотреть на приведенные в табл. 2.5 характеристики противогрибковой активности основных препаратов, нашедших клиническое применение в отечественной и зарубежной практике. И, тем не менее, можно выделить один из них, который преимущественно действует на дрожжеподобные грибы рода *Candida* — нистатин. Каспофунгин и фторцитозин, в основном, используют при кандидозах, но они активны и при аспергиллезах, хотя фторцитозин практически не применяют как монопрепарат, но только в сочетаниях с другими противогрибковыми средствами (обычно с амфотерицином В). К узкоспектральным противогрибковым антибиотикам относится гризеофульвин, в спектр действия которого входят только нитчатые грибы, возбудители дермато- и онихомикозов. Остальные препараты, прежде всего, амфотерицин В и азолы, т. е. самые клинически значимые по спектру их действия лекарственные соединения, могут быть отнесены к широкоспектральным противогрибковым лекарственным средствам, активным в отношении многих родов и видов патогенных грибов.

Внимательный читатель вправе спросить, почему автор отнес нистатин к узкоспектральным противогрибковым препаратам, хотя достаточно открыть фармацевтический справочник, чтобы увидеть, что в спектр его действия входят и криптококки, и некоторые бластомицеты, и кокцидии (пусть часть из них). На самом деле нистатин, исторически первый противогрибковый антибиотик, потерял свое значение как препарат широкого спектра действия. Сегодня

Спектр противомикробного действия основных противогрибковых лекарственных средств (выборочно) [20, 34, 69, 76, 79, 82, 91]

Грибы — возбудители заболеваний человека	Амфотерицин В	Нистатин	Флюконазол	Итраконазол	Вориконазол	Кетоконазол	Тербинафин	Каспофунгин	Фторцитозин*	Гризеофульвин
<i>Candida albicans</i>	+	±	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>C. krusei</i>	+	±	-	-	+	-	-	+	-	-
<i>C. glabrata</i>	+	±	-	-	+	-	-	+	-	-
<i>Aspergillus spp.</i>	+	-	-	±	+	-	+	+	+	-
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	+	-	+	+	+	+		-	-	-
<i>Coccidioides immitis</i>	+	-	+	+	+	+		-	-	-
<i>Histoplasma capsulatum</i>	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-
<i>Sporothrix schenckii</i>	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-
<i>Trichophyton spp.</i>	-	-	+	+	+	±	+	-	-	+
<i>pdefaultEpidermophyton floccosum</i>	±	-	+	+	+	±	+	-	-	+
<i>Microsporium spp.</i>	±	-	+	+	+	±	+	-	-	+

* Как правило, используется в сочетании с другим противогрибковым средством.

(+) — природно чувствительны; (±) — часть штаммов природно устойчива или чувствительность достижима только при местном применении препарата; (-) — устойчивы.

и в силу ограниченной противогрибковой активности, и из-за фармакокинетики, и из-за достаточно высокой токсичности (при проникновении в кровь) нистатин применяют лишь при кандидозах полости рта, кишечника, слизистых оболочек половых органов. Но как лечебное средство при остальных микозах он свое значение потерял.

При всей несомненной клинической значимости перечисленных в таблице противогрибковых препаратов, особое место в лечении большинства микозов занимают амфотерицин В и некоторые «современные» азольные соединения, прежде всего флюконазол, итраконазол и вориконазол. Именно они доминируют при лечении тяжелых микотических поражений. Спектр противомикробного действия амфотерицина В включает все виды дрожжеподобных грибов рода *Candida*, в том числе такие наиболее устойчивые к противогрибковым препаратам виды, как *C. krusei* и *C. glabrata*. Помимо перечисленных в таблице микроорганизмов, к амфотерицину В конститутивно чувствительны криптококки, грибы родов *Mucor*, *Rhizopus*,

Absidia, *Basidiobolus*. Антибиотик активен в отношении некоторых простейших, в том числе лейшманий и нескольких видов амёб. В то же время к амфотерицину В практически не чувствительны или малочувствительны нитчатые грибы возбудители дермато- и онихомикозов. К нему устойчивы фузари и, что естественно, бактерии, хламидии, микоплазмы. Что касается вторичной устойчивости грибов к амфотерицину В (как и к другим полиенам), то она развивается медленно и не является значительной. Тем не менее есть указания на то, что отдельные штаммы грибов могут быть устойчивы к антибиотикам, иногда она может выявляться у довольно большого количества исследованных культур, в том числе рода *Candida*. Меньше всего устойчивых штаммов среди *C. albicans*, больше — среди *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*. Приведены данные о возможности резистентности других грибов. Вместе с тем, говоря о чувствительности или устойчивости возбудителей микозов к амфотерицину В, следует считать с тем, что сама по себе методика определения этого показателя для грибов пока несовершенна, а критерии их чувствительности (или устойчивости) к амфотерицину В могут быть признаны корректными лишь как предварительные.

Среди лекарственных средств, используемых для лечения микозов, в том числе тяжелых, не поддающихся терапии другими средствами, включая амфотерицин В, особое место заняли так называемые азолы. Условно, с учетом их химической структуры, которая явно отразилась на противогрибковой активности препаратов, азолы можно разделить на имидазольные соединения и триазольные структуры. Как уже отмечалось выше, исторически первые появились раньше, и отечественные специалисты хорошо знакомы с миконазолом и кетоконазолом. А позднее в клиническую практику были внедрены триазолы — флюконазол, итраконазол, вориконазол, равуконазол и некоторые другие. Первые три препарата хорошо известны клиницистам. Различия между имидазольными и триазольными соединениями, помимо чисто химических, имеют две характеристики медицинского (терапевтического) характера. Первые более токсичны и менее активны, вторые (по сравнению с имидазольными соединениями) обладают меньшим повреждающим потенциалом, они более активны, но в последнем, по противогрибковому действию, сами по себе они не равнозначны. Их удельная активность неодинакова. Вориконазол в этом отношении является предпочтительным. Меньшая активность имидазольных соединений (т. е. фактически менее широкий спектр их действия) свел на нет целесообразность системного применения миконазола, ограничил оральное введение кетоконазола (последнего — особенно за рубе-

жом). Их обычно используют местно. Основными азольными соединениями для парентерального и орального применения являются триазолы. Как видно из таблицы, азолы могут считаться типичными представителями противогрибковых лекарственных средств широкого спектра. В отличие от амфотерицина, они активны в отношении нитчатых грибов (родов *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*), при этом их активность имеет сугубо практическое выражение: триазолы применяют как системные препараты вместе с лекарственными формами местного действия для терапии дермато- и онихомикозов.

Как это видно из приведенных в таблице данных, азолы, включая каждый из триазолов, отличаются друг от друга удельной активностью по действию на грибы. Это хорошо заметно по чувствительности аспергилл, резистентных к отдельным препаратам видов дрожжеподобных и нитчатых грибов. Очевидно, что преимущественной активностью обладает вориконазол, к которому чувствительны *C. krusei* и *C. glabrata*, аспергиллы разных видов. Широко используемые местно имидазольные производные отличаются меньшей активностью в отношении нитчатых грибов по сравнению с триазольными соединениями.

Как подчеркивалось выше, наибольшее внимание уделено чувствительности к противогрибковым препаратам дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Были исследованы сотни и тысячи штаммов разных видов, в первую очередь *C. albicans*. Это естественно, поскольку данный вид остается основным возбудителем микотической патологии самой разной степени тяжести. И именно этот вид оказался наиболее чувствительным к противогрибковым препаратам. Сказанное дало повод утверждать, что преобладание *C. albicans* как основного гриба в этиологии микозов постепенно сходит на нет в силу устойчивости нескольких других видов к противогрибковым соединениям. Среди них, как уже упоминалось, доминируют *C. krusei* и *C. glabrata*. Отсюда внимание не только к вориконазолу, но и к другим соединениям неазольной природы, активным в отношении всех видов дрожжеподобных грибов. Учитывают и еще одно обстоятельство. Вторичная устойчивость, достаточно выраженная у представителей рода *Candida* к азолам, включая *C. albicans*, это реальность, которую часто выявляют в процессе терапии кетоконазолом, флюконазолом и другими азольными препаратами. Такая опасность установлена и при лечении вориконазолом. Верно, это следует подчеркнуть, строгая перекрестная устойчивость ко всем азолам отсутствует. Во всяком случае резистентность к тому же кетоконазолу не обязательно распространяется на флюконазол, а устойчивость

к флюконазолу может не распространяться на чувствительность к итраконазолу или вориконазолу, и наоборот. Тем не менее, все проблемы, связанные с применением азольных соединений, явились основанием для существенного интереса к другим «антикандидным» препаратам, в частности, к ингибиторам глюкана клеточной стенки — эхинокандинам. На основе природных антибиотиков (эхинокандины — это несколько близких структур) был получен ряд полусинтетических антибиотиков, среди которых два получили клиническое признание: каспофунгин и микофунгин. У них много общего, в том числе и близкий спектр противомикробного действия. Главное в нем — активность в отношении всех видов дрожжеподобных грибов, в том числе тех, которые устойчивы (и первично, и вторично) к азольным производным. Кроме того, к обоим препаратам чувствительны аспергиллы. Есть сообщения об их активности в отношении некоторых других грибов, которые пока строгого подтверждения не получили. Сравнение двух препаратов, каспофунгина и микофунгина, показало, что МПК последнего для грибов рода *Candida* несколько меньше, чем у каспофунгина. Однако различия не носили принципиального характера. Обычно МПК микофунгина были в 2–4 раза меньше. В связи с отсутствием критериев чувствительности говорить о клинической значимости этого различия пока не приходится.

Еще одна группа противогрибковых соединений — аллиламины, среди которых наибольшее признание получил тербинафин. Спектр противогрибкового действия аллиламинов включает дрожжеподобные грибы, криптококки, аспергиллы, некоторые возбудители так называемых глубоких микозов, а также дермато- и онихомикозов (дерматофиты). Последнее, активность в отношении нитчатых грибов родов *Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Microsporum*, определяют основные показания к применению этого антибиотика местно и перорально.

В шестую группу выделены препараты, активные в отношении микобактерий с одним обязательным условием — спектр их действия должен включать *M. tuberculosis*. Уместно вспомнить, что в отношении этого микроба активны многие из уже упоминавшихся препаратов: аминогликозиды (стрептомицин, амикацин, канамицин), фторхинолоны (левофлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин). Они не являются в прямом смысле слова специфичными противотуберкулезными соединениями — это препараты широкого спектра действия. Но они нашли применение при туберкулезе как лекарственные средства второго ряда, их используют в тех случаях, когда по каким-либо причинам основные этиотропные препараты оказыва-

ются непригодными (резистентность возбудителя, непереносимость и т. д.). Среди основных противотуберкулезных средств — антибиотик рифампицин, ряд синтетических соединений — изониазид, пизинамид, этамбутол. Спектр противомикробного действия рифампицина таков, что его, строго говоря, следовало бы отнести к четвертой группе антибиотиков широкого спектра действия. Принадлежность к группе противотуберкулезных препаратов — это дань основной сфере его клинического применения, той роли, которую играет рифампицин в терапии туберкулеза. На самом деле к рифампицину чувствительны не только микобактерии, но также стафилококки, стрептококки, клостридии, нейссерии, легионеллы, причем для многих штаммов МПК рифампицина измеряются сотенными и даже тысячными долями мкг. К нему природно чувствительны многие штаммы *E. coli*, *H. influenzae*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.* и ряд других микроорганизмов. Верно, в отношении грамотрицательных бактерий активность рифампицина существенно уступает его действию на грамположительные патогенные микробы. Полученные *in vitro* данные о чувствительности к рифампицину риккетсий, хламидий и микоплазм убедительного клинического подтверждения не получили.

На основе природного антибиотика рифамицина В получены еще два родственные рифампицину полусинтетических антибиотика — рифабутин и рифапентин. Рифабутин так же активен в отношении *M. tuberculosis*, как и рифампицин, но может действовать на вторично устойчивые к последнему штаммы. Кроме того, обнаружено, что он обладает большей активностью в отношении *M. avium-intracellulare*. Спектр действия рифапентина близок к спектру действия рифампицина, он не активен в отношении штаммов, устойчивых к другим рифамицинам. Преимущества рифапентина определяются его фармакокинетикой, он при пероральном введении создает большие концентрации в крови, чем рифампицин, и медленнее выводится из организма.

К числу противотуберкулезных антибиотиков относятся цикloserин и капреомицин. Они сохранили свое значение при туберкулезе как препараты второго ряда. Фактически спектр их противомикробного действия заметно шире, он включает многие грамположительные и грамотрицательные бактерии. Но данное свойство не имеет клинического отражения, оба препарата применяют только для лечения туберкулеза, поскольку эти антибиотики достаточно токсичны, а их терапевтический потенциал при иных, не микобактериальных инфекциях, ограничен и не может конкурировать с потенциалом иных антимикробных препаратов, названных выше.

2.3. Постантибиотическое действие антибиотиков

Постантибиотическое действие, сокращенно ПАД (его еще часто называют постантибиотическим эффектом, ПАЭ) — интересный и значимый для эффективности противомикробных препаратов феномен. Он не очень хорошо изучен, методология оценки ПАД тоже не совершенна; иногда она дает противоречивые результаты. Но медицинской общественности, лечащим врачам о нем нужно знать, чтобы понимать, почему антибиотики порой лечат тогда, когда, казалось бы, для этого нет оснований, откуда берется режим дозирования некоторых препаратов, какие критерии лежат в основе оценки лечебного потенциала противомикробных средств. Ко всему перечисленному ПАД имеет прямое отношение. Наконец, ПАД — это реальное объяснение того, почему сокращенное количество введенных антибиотика в течение суток дает такой же эффект, как предусмотренное правилами, фармакокинетически обоснованное.

Что же такое постантибиотическое действие? Любой врач хорошо знает, что если подвергнуть живой организм (в том числе человека) существенному неблагоприятному воздействию, после него требуется определенный период восстановления. В медицине его часто называют реабилитационным (правда, если человеку оказывают помощь в восстановлении нормального состояния). Действие антибиотиков — это тяжелый удар для микробной популяции. Часть микроорганизмов гибнет, но значительное их количество, как правило, остаются живыми, если, конечно, антибиотическую атаку не повторяют или если микроб не «добивает» иммунная система макроорганизма. Под влиянием антимикробных препаратов метаболизм бактериальной или грибковой клетки нарушается. Естественного для микроба процесса репродукции не происходит. Но если условия существования (вегетации) позволяют, то метаболические процессы со временем восстанавливаются, микроб вновь образует нужные ему ферменты, создает необходимый для его существования микромир и, в конце концов, начинает размножаться. А теперь вспомним и об антибиотике. В любом руководстве по антибиотикотерапии можно найти в принципе верное утверждение, что для достижения противомикробного действия необходимо поддерживать в организме больного определенные концентрации антимикробного препарата, которые принято обозначать расплывчатым по смыслу словом «лечебные». Это предполагает, что если в организме антибиотик есть в достаточной концентрации, его противомикробное действие проявляется, а если нет, то оно заканчивается. Однако выше говорилось, что микробу для восстановления после контакта с антибиотиком его физиологических свойств нужен (или, что точ-

нее, может потребоваться) определенный период. Поэтому, если допустить, что антимикробный препарат исчез из организма больного, то оставшиеся в живых микробные клетки в течение какого-то периода будут не активны. Антибиотика нет, но и микробы временно не способны действовать на организм больного как патоген.

Реальность такой ситуации была продемонстрирована еще в 1944 г. J. Bigger *in vitro*, а два года спустя — R. Parker и H. March. У авторов в распоряжении был только бензилпенициллин, а тест-микробом, естественно, был *S. aureus*. Они показали, что клетки стафилококка, подвергнутые воздействию антибиотика, начинают размножаться позже, чем интактные, при условии, что и те, и другие вегетировали в равных условиях. Об этих экспериментах вспомнили через четверть века, в середине 1970-х годов. Оказалось, что этот эффект воспроизводим, что он не одинаков для антибиотиков разных групп, да и условия, при которых он проявляется, могут различаться в зависимости от микроба и его чувствительности к антибиотикам. McDonald и соавт. назвали этот эффект постантибиотическим действием [77].

Итак, повторим. ПАД заключается в том, что клетки микроорганизма, подвергнутые действию антимикробного препарата, размножающиеся в отсутствие антимикробного препарата, имеют более продолжительную лаг-фазу, чем клетки этого же микроорганизма (штамма), не имевшие контакта с антимикробным соединением. По некоторым данным, увеличивается не только лаг-фаза размножения популяции, но и лог-фаза (с чем не все согласны). Для тех, кто не знаком с микробиологическими характеристиками роста популяции, можно сказать и так: микробу, подвергнутому действию антибиотика, в отсутствие антибиотика необходим период восстановления способности к размножению, который и является ПАД, измеряемым в минутах или часах.

Почему этот факт считается клинически важным? Во-первых, микроб в период физиологической перестройки может оказаться более чувствительным к повреждающему действию антимикробных соединений (что и подтвердилось, см. ниже). Микроорганизм может в этом случае быть менее защищенным от агрессии факторов иммунитета человека. Наконец, в этот период его болезнетворное действие может быть сведено к нулю или оказаться лимитированным.

В плане обсуждаемой проблемы особо выделим первый фактор — более высокую чувствительность микробных клеток в период ПАД к антимикробным соединениям. Оказалось, что длительность ПАД может быть значительно увеличена, если микроб, подвергнутый действию антибиотика, поместить в среду, в которой этот пре-

парат будет сдержаться в концентрациях, меньших МПК, причем существенно меньших (в 2–8 раз). Концентрации антибиотика, недостаточные для подавления размножения интактных клеток микроорганизма, окажутся способными задержать рост популяции, если клетки находятся в периоде ПАД. Например, было показано, что ПАД некоторых фторхинолонов на стафилококки и пневмококки может быть увеличено в 3–4 раза, если во вторую питательную среду вегетации клеток, подвергнутых действию этих же антибиотиков, они будут добавлены в концентрациях, в 8–16 раз меньших МПК. Таким образом, речь шла о концентрациях, в которых в контрольных экспериментах фторхинолоны не влияли на рост микроба [73, 77]. Появилось даже такое понятие — постантибиотическое действие субингибиторных концентраций. Хотя речь, фактически, идет именно о повышении чувствительности микроба к антибиотиком, в результате чего субингибиторные концентрации оказались способны задерживать размножение клеток.

Антибиотики существенно различаются по постантибиотическому действию. Их условно можно разделить на две группы: те, которые обеспечивают ПАД достаточно часто, и действие является длительным, и те, которые далеко не всегда приводят к проявлению постантибиотического эффекта или он носит кратковременный характер. К первой группе, с наибольшей (но не стопроцентной) степенью вероятности проявления ПАД, принадлежат ингибиторы синтеза клеточного белка и нуклеиновых кислот (аминогликозиды, макролиды, рифампицин, тетрациклины, фторхинолоны, линкозамиды, линезолид), ко второй — бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины), ванкомицин (впрочем, в отношении последнего мнения разделились). Обсуждается вопрос о потенциале карбапенемов, которые способны индуцировать ПАД у грамотрицательных бактерий, хотя все-таки это не столь выражено, как, например, при действии на микроб аминогликозидов [80]. В этой связи следует затронуть непростую проблему: какое ПАД считать продолжительным, а какое — коротким? Когда эффект отсутствует полностью (что достаточно часто встречается при экспериментах с пенициллинами и цефалоспоридами), ответ на вопрос очевиден. Когда рифампицин препятствует размножению переживших клеток *M. tuberculosis* в течение нескольких суток, значимость эффекта очевидна и трактовка тоже не вызывает сомнений [19]. Однако подавляющее большинство исследователей установили продолжительность ПАД от 30 мин до нескольких часов, значительно реже до 12 ч и более. Если отнестись к таким цифрам просто как к факту — «есть эффект, нет эффекта» (а такой подход нередко применяется), то ут-

вердительный ответ понятен. Но ведь есть еще и практический аспект. И с прогностической точки зрения важно понять потенциал препарата, да и с позиций научного понимания лечебного действия лекарственного средства необходимо разделить ПАД, имеющее или не имеющее клиническое значение. Многие исследователи уходят от ответа на этот вопрос, другие предлагают свой ответ. Как правило, о серьезном лечебном потенциале эффекта говорят тогда, когда он превышает 3 ч. Для такой трактовки есть серьезные основания. Авторы справедливо подчеркивают, что ПАД влияет на результат антибиотикотерапии в том случае, когда он продлевает ингибирующее действие на микроб *in vivo*. Подавляющее большинство антибиотиков имеют время полувыведения менее 3 ч. Значительную часть периода от введения до введения антимикробного препарата концентрации его в крови находятся на грани МПК или ниже этой величины. И в этом случае, при низких концентрациях, ПАД может внести свой вклад в продление периода подавления антибиотиком способности микроба к репродукции. Полагают, в частности, что постантибиотическое действие аминогликозидов является одной из причин, объясняющих возможность их одноразового введения. Как известно, время полувыведения гентамицина, тобрамицина, амикацина и др. в среднем составляет 2–3 ч, их дозы и, соответственно, концентрации в крови невелики и большую часть времени (от инъекции до инъекции) последние не превышают или близки к МПК для грамотрицательных бактерий (1–2 мкг/мл). В то же время ПАД аминогликозидов для таких микроорганизмов, как *E. coli*, *P. aeruginosa* и др., часто составляет более 3,5 ч [72]. То есть существует реальная возможность продленного действия аминогликозидов на возбудителя заболевания.

Но в этой же связи возникает иная проблема: каково будет бактерицидное действие антибиотиков на клетки в период ПАД? Ведь известно, что чем менее клетки физиологически активны, чем медленнее их рост и размножение, тем менее они чувствительны к бактерицидному действию препаратов, особенно бета-лактамной структуры. Поиск ответа на этот вопрос показал, что в отношении подобных микроорганизмов бактерицидность антибиотиков действительно может уменьшаться [84]. Это происходит не всегда и длится недолго (ведь для большинства антибиотиков продолжительность вызываемого ими ПАД незначительна), но может проявиться. Многое зависит от концентрации антимикробного препарата и от чувствительности к нему микроба: чем больше концентрация, чем чувствительнее к антибиотиком микроорганизм, тем менее вероятно снижение бактерицидной активности.

**Постантибиотическое действие
антибиотических препаратов (выборочно)
по данным литературы
[19, 47, 72, 73, 77, 80, 84]**

Вместе с тем, и это следует подчеркнуть еще раз, ПАД проявляется не всегда и не всегда является значимым для достижения клинического (лечебного) эффекта. Выше уже подчеркивалось, что антимикробные препараты различны по их способности оказывать ПАД и что определенным преимуществом обладают ингибиторы синтеза клеточного белка и нуклеиновых кислот. ПАД зависит и от ряда других обстоятельств.

1. Высокая степень резистентности микроба к антибиотику резко снижает или исключает возможность проявления ПАД.

2. Чем выше концентрация антимикробного препарата, тем вероятнее ПАД, тем оно продолжительнее. Например, ПАД при действии на микроб антибиотика в концентрации, соответствующей 1–2 МПК, менее выражено, чем при действии на микроб 5–10 МПК. Однако эта закономерность проявляется до определенного предела, после чего эффект выражен меньше.

3. Сочетанное действие антимикробных препаратов на микроорганизм, при условии, что эти соединения не конкурентны (не действуют антагонистически), также способно увеличить продолжительность ПАД.

4. Удельная активность отдельных препаратов, близких по свойствам (в том числе принадлежащих к одной группе), влияет на их способность оказывать ПАД. В частности, среди фторхинолонов определенным преимуществом обладает левофлоксацин, среди макролидов – телитромицин и кларитромицин, среди бета-лактамов – карбапенемы.

5. Вероятность проявления ПАД *in vivo* может считаться в значительной степени доказанной. Однако проводить прямую параллель между витральными данными и эффективностью препаратов трудно, а иногда невозможно, слишком разные условия. Достаточно вспомнить фармакокинетику и ее влияние на фармакодинамику. Тем не менее, интерпретация результатов, полученных *in vitro*, в пользу того или иного препарата по его способности обеспечивать ПАД *in vivo* не только допустима, но и целесообразна.

В табл. 2.6 суммированы некоторые данные, представленные в литературе. Те препараты, которые по материалам разных исследователей демонстрируют ПАД, приведены индивидуально, вне групповой принадлежности. Остальные, если несколько родственных соединений оказывают сходное действие (ПАД менее 3,5 ч), по возможности сгруппированы. Естественно, что таблица отражает тенденции, наиболее частые проявления ПАД, отдельные наблюдения могут быть несколько иными.

Микроорганизм	Установленное ПАД антимикробных препаратов		
	значительное, от 3,5 ч и более	умеренное, от 1 до 3,5 ч	незначительное, менее 1 ч
<i>Staphylococcus aureus</i>	Кларитромицин, эритромицин, телитромицин	Бензилпенициллин, ампициллин, цефалоспорины (частично), фторхинолоны, ванкомицин, гентамицин, имипенем	Цефалоспорины, аминогликозиды (большинство)
<i>Enterococcus spp.</i>	–	Пенициллины, фторхинолоны	Ванкомицин, цефалоспорины
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Эритромицин, кларитромицин, телитромицин, азитромицин	Фторхинолоны, клиндамицин	–
<i>Streptococcus spp.</i>	Эритромицин, телитромицин	–	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	Левофлоксацин	Фторхинолоны (большинство)	Цефалоспорины, ампициллин, амоксициллин-клавуланат
<i>Escherichia coli</i>	Гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин, рифампицин	Меропенем, имипенем	Цефалоспорины, ампициллин, пиперациллин, триметоприм
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Гентамицин, амикацин, нетилмицин, рифампицин	Фторхинолоны	Цефалоспорины, пиперациллин
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин, рифампицин	Карбапенемы, фторхинолоны	Пиперациллин, цефалоспорины, кларитромицин
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Рифампицин, изониазид, амикацин, офлоксацин	Этамбутол, пирозинамид	–
<i>Bacteroides fragilis</i>	–	Кларитромицин	Амоксициллин-клавуланат

2.4. Парадоксы чувствительности.

Почему антибиотики могут быть эффективны при устойчивой микрофлоре и не активны при чувствительной?

Рассматриваемый вопрос не раз был предметом дискуссий и специальных исследований и сегодня является предметом обсуждения на страницах медицинских журналов. Он же был поставлен перед автором, когда тому довелось читать небольшой курс лекций в одной из ленинградских больниц. В больнице, расположенной в центре города, не очень приспособленной и удобной, концентрировались тяжелейшие больные с хирургической инфекцией. Естественно, что антибиотики «лились рекой», а вот собственной микробиологической лаборатории в стационаре не было. Биосубстраты возили для выделения возбудителя и его тестирования на чувствительность к антибиотикам за много километров в лабораторию другого района. Ответы приходили с опозданием, нередко, когда противомикробная терапия была уже не нужна, или, наоборот, оказывалась запоздалой. Лектор счел возможным обратить на это внимание слушателей. И вот тогда от одного из врачей прозвучала реплика, в которой необходимость микробиологического исследования ставилась под сомнение. Зачем оно, если микробиолог присылает ответ, в котором значилось, что микроб устойчив к назначенному препарату, — а больной к тому моменту благополучно пролечен, казалось бы, неудачно выбранным антимикробным средством, выздоравливает и в замене антибиотика нет никакой объективной необходимости. Но бывает и наоборот. Препарат назначен строго в соответствии с данными анализа, а исход неблагоприятен, терапия неэффективна.

Игнорировать эту реплику лектор не мог. В частности, потому, что врач во многом был прав, такие ситуации бывают, они нередки и, безусловно, требуют объяснения. Так появился текст лекции, приведенный далее, конечно, существенно измененный, поскольку с тех пор прошло много лет. Уже нет той больницы, носившей имя революционерки XIX столетия, возможности противомикробной терапии возросли — в практику введены новые антимикробные соединения, а проблема «нестыковки» чувствительности микроба к антибиотикам и эффективности антибиотикотерапии осталась. По мнению автора, о многообразии причин этого «парадокса» необходимо знать, по возможности их учитывать и, что особо важно, эти причины, не должны влиять на обязательное и качественное изучение чувствительности возбудителя к антибиотикам как важнейшего критерия рациональной антибиотикотерапии.

Далее речь пойдет не о тех дефектах, которые определяются врачебной ошибкой в выборе антибиотика или его дозы, не об организационно и методически лимитированной антибиотикотерапии, что, безусловно, имеет место в повседневной жизни отдельных лечебных учреждений. Этим проблемам посвящен специальный раздел. Тема иная. Не будет большим преувеличением сказать, что наши знания в области антибиотикотерапии не оптимальны (а в какой области фармакотерапии они достаточны?). Но есть немало такой информации, которая очевидна, которая не вызывает сомнений, но экстраполировать ее на практику клинической утилизации антибиотиков врачи не умеют просто потому, что вопрос остается недостаточно изученным. Реализация этих знаний на практике пока остается вне возможностей клиники. И в медицинской литературе, и в методических работах, в том числе обязательных к исполнению, много говорится о необходимости учитывать данные по чувствительности возбудителя к антибиотикам. Это справедливо. Но многие аспекты чувствительности или, лучше сказать, резистентности остаются вне возможностей клинической интерпретации. Это же относится и к фармакокинетике антибиотиков. Она индивидуальна у каждого пациента, это известно, но практически никак не учитывается при лечении отдельно взятого больного. Вот о таких вопросах, в какой-то степени объясняющих, почему антибиотик не лечит при чувствительной микрофлоре и наоборот, и пойдет речь.

Оставим в стороне традиционное начало подобных обсуждений — неэффективность антибиотиков при патологии, симулирующей инфекцию, и при вирусных заболеваниях. Применение в этих ситуациях противомикробных препаратов в принципиальном плане ближе к ошибочному.

Ставя вопрос о том, почему антибиотик не лечит при чувствительной микрофлоре, можно иметь в виду следующие обстоятельства.

1. Чувствительность возбудителя заболевания к антибиотикам (антибиотикам), установленная традиционными методами, может быть не адекватна фактической устойчивости микроба, которая с помощью стандартных методов не улавливается.

2. Определяемая стандартными методами чувствительность микроба к антибиотикам отражает потенциал бактериостатического действия лечебного препарата, в то время как для достижения терапевтического эффекта необходимо бактерицидное действие лекарственного средства.

3. Селективное воздействие антибиотика приводит к развитию популяции устойчивых к нему клеток, мутациям или иным причинам возникновения вторичной (индуцированной) резистентности

возбудителя к применяемому антимикробному препарату, что исключает или ограничивает его лечебное действие.

4. Антибиотик не достигает очага воспаления (места вегетации возбудителя заболевания) или проникает в него в недостаточных концентрациях. Подавление возбудителя заболевания не происходит.

5. Антибиотик проникает в очаг воспаления, но инактивируется в нем (речь не идет об инактивации устойчивым микробом).

6. Патогенетические механизмы доминируют в неблагоприятном развитии заболевания. Действие на этиологический фактор не является решающим (важным).

7. Происходит стремительное развитие инфекционного заболевания. Патогенез процесса определяется токсигенностью возбудителя. Антибиотик «не успевает» воздействовать на продуцент токсина; токсин придает процессу неблагоприятный характер.

8. Антибиотикотерапия приводит к развитию суперинфекции.

9. Повреждающее действие лекарственного средства определяет тяжесть развития заболевания. Последнее, впрочем, ближе к ошибкам при антибиотикотерапии — осложнения следует предвидеть и своевременно диагностировать.

Противоположная ситуация: антибиотикотерапия эффективна, но возбудитель к препарату устойчив. Что в этом случае может являться причиной?

1. Решающую роль в достижении лечебного действия играют защитные силы макроорганизма. Иммуитет человека, если он полноценен, сам по себе достаточен для излечения.

2. Ограниченная информативность тестирования чувствительности возбудителя заболевания к противомикробным препаратам с использованием стандартных методик (не учитываются гетерогенность популяции микроба по чувствительности к антибиотику, постантибиотическое действие, концентрационный эффект).

3. Проникновение, накопление и депонирование некоторых антибиотиков в тканях (клетках) с достижением концентраций, превышающих концентрации в крови, которые принято считать эталонными.

4. Неспецифическое (противовоспалительное) действие антибиотиков (тетрациклинов, макролидов), их возможное влияние на течение инфекционного процесса.

Некоторые из приведенных факторов, наиболее очевидных и исследованных, заслуживают определенных комментариев, хотя сегодня выделить главное достаточно трудно.

Когда утверждается, что микроб чувствителен к тому или иному антимикробному средству, это значит, что данное средство способно

прекратить репродукцию микроба, и не более того. Может или нет антибиотик повлиять на жизнеспособность возбудителя, остается вне информации, заложенной в антибиотикограмме [2]. Чувствительность, если она есть, — это только констатация потенциального бактериостатического действия, это указание на то, что лечебный эффект будет достигнут не только за счет влияния препарата на микроб, но и благодаря иммунной системе человека, которая завершит элиминацию патогена. Так в большинстве случаев и бывает. Лекарственное средство и иммунитет, образно говоря, выступают «единым фронтом». Однако для такого синергидного действия иммунная система должна быть полноценной. О том, что при тяжелой патологии это происходит далеко не всегда, что сегодня состояние иммунной недостаточности, связанное со многими медицинскими и немедицинскими факторами, встречается весьма часто, хорошо известно и представляет собой сложную проблему. Отягчающим обстоятельством является отсутствие доступных и надежных (в условиях рядового стационара) методов диагностики и коррекции состояния иммунитета. В этих условиях характеристика выбранного антибиотика по чувствительности к нему микроба (т. е. по возможности бактериостатического действия) явно недостаточна. Необходимо оценить его бактерицидный потенциал. Сможет ли антибиотик не только прекратить рост популяции возбудителя, но и убить его, не дать возможность пережить антибиотическую «атаку» и возобновить рост за счет менее чувствительных клеток — такая постановка вопроса становится центральной при терапии септических и многих иных тяжелых процессов микробной природы.

Принято делить антибиотики на бактерицидные и бактериостатические. К первым относят бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), аминогликозиды, фторхинолоны, гликопептиды, ко вторым тетрациклины, макролиды, линкозамиды, фосфомицин, хлорамфеникол. Действительно, в витальных экспериментах различие между подавляющими (бактериостатическими) и бактерицидными концентрациями у первых небольшое — 2–4-кратное, иногда его вообще не удается уловить. У вторых оно 4–8-кратное, иногда больше. Все это так. Более того, и *in vivo* бактерицидное действие пенициллинов и других названных выше препаратов проявляется более заметно. Но и так называемые бактериостатические антибиотики могут действовать бактерицидно, и бактерицидные препараты могут ограниченно влиять на жизнеспособность клеток. Это функция концентрации и экспозиции: чем выше концентрация антибиотика, тем вероятнее бактерицидное действие; чем длительнее экспозиция (контакт возбудителя с антимикробным соединением), тем

меньше выживших микробных клеток. Верно, роль концентрации противомикробного соединения и экспозиции для действия разных антибиотиков не одинакова. Для аминогликозидов важна изначальная, так называемая пиковая концентрация, а для цефалоспоринов — высокая концентрация в течение всего промежутка времени контакта микроорганизмов с антибиотиком. Одной из причин этого феномена является постантибиотическое действие — способность антибиотика при первичном контакте запускать процесс подавления репродукции микробной популяции, который будет продолжаться и в его отсутствие, и при субингибиторных концентрациях (детальнее ПАД рассматривается выше). Аминогликозиды, например, оказывают выраженное постантибиотическое действие, которое может продолжаться от нескольких часов до суток (в зависимости от продолжительности роста популяции). Цефалоспорины, пенициллины таким действием чаще всего не обладают или почти не обладают. На возможность бактерицидного действия серьезное влияние оказывает фармакокинетика антибиотика, его способность создавать высокие концентрации и депонироваться в тех тканях, в которых развивается патологический процесс, там, где вегетирует возбудитель. В частности, при внутриклеточной локализации микроорганизма серьезное значение может иметь способность макролидов и тетрациклинов накапливаться в клетках. Установлена, в частности, возможность бактерицидного действия азитромицина и телитромицина по действию на патоген в фагоцитах. И это напрямую связано с проникновением и депонированием антибиотиков в клетках, в которых концентрация антибиотиков превышает МПК для чувствительных микробов в десятки и сотни раз.

Значение бактерицидного действия антимикробного препарата для достижения терапевтического эффекта при тяжелой патологии, особенно при иммунной недостаточности, трудно переоценить. Для его достижения необходимо учитывать свойства антимикробного средства, чувствительность к нему возбудителя (особенно на основании количественной характеристики, МПК), фармакокинетические показатели. Существует тест на бактерицидное действие антибиотика. Он не оптимален и требует определенных трудозатрат, но к этому исследованию и нет надобности прибегать широко, каждодневно. Этот тест необходим только в определенной клинической ситуации, когда антибиотикотерапия решает вопрос жизни и смерти больного и когда проводимая терапия не дает эффекта, чему нет внятного объяснения. Поскольку бактерицидное действие зависит от концентрации и длительного поддержания необходимого количества антибиотика в месте вегетации микроба (в тканях), оно напрямую связа-

но с дозой препарата и способом его введения в организм больного. Отсюда очевидная целесообразность применения тех антимикробных лекарственных средств, которые обладают меньшим повреждающим потенциалом и которые можно использовать в широком диапазоне доз — от стандартных до мегадоз. Автор обозначил их как антибиотики широкого дозирования (многие пенициллины) и ограниченного дозирования (цефалоспорины, фосфомицин) в противовес антибиотикам строгого дозирования. Однако и среди последних есть менее опасные (например, макролиды) и те, чье прямое токсическое действие выражено существенно (аминогликозиды, полимиксины). Так что есть из чего выбирать, есть то, о чем надо помнить.

Недостаточность подавляющего действия, необходимость бактерицидного действия — одна из возможных причин неудачи антибиотикотерапии при чувствительном к выбранному препарату возбудителе. Однако существует возможность тестирования этого феномена, решения проблемы более точным выбором антибиотика и его дозы.

Своеобразной формой скрытой резистентности микроорганизмов (бактерий и грибов) к антимикробным препаратам является способность многих из них образовывать своего рода защитную «капсулу», полисахаридную пленку — так называемую биопленку (англ. *biofilm*) [51, 56, 68, 71, 78]. Сам по себе микроб, выделенный из биопленки, может быть чувствителен к тому или иному препарату, традиционно все определяется спектром действия антимикробного средства и вторичной устойчивостью возбудителя, если она есть. Когда такой микроорганизм выделяют из биопленки в виде монокультуры посевом на питательные среды, защитная функция биопленки исключается. На обычных питательных средах она микробом не образуется, и проявляется та чувствительность микроорганизма, которая ему присуща вне пленки. Иное дело *in vivo*. Биопленка для многих антибиотиков представляет собой трудно проходимый барьер, или полисахарид связывает антибиотик, инактивируя его. И то и другое исключает контакт между антимикробным средством и микробной клеткой. Более того, в некоторых исследованиях утверждается, что биопленка может быть своеобразным «полем боя» между ферментами, которые продуцируются микробами, и антибиотиком. Полимер задерживает проникновение антимикробного соединения к микробу, а ферменты, например, бета-лактамазы, его разрушают. Определенное значение для снижения чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, вегетирующих в полимерной матрице, придается тому факту, что физиологическая активность микробных клеток в этом случае снижается. Клетки находятся

в биопленке в «дремотном» состоянии. Но физиологически инертные клетки всегда менее чувствительны к антибиотикам, чем физиологически активные, а к таким антибиотикам, как пенициллины, в подобном случае они просто нечувствительны.

Роль биопленок, образуемых микроорганизмами, в этиопатогенезе заболеваний, их развитии и терапии значительна. Однако эта большая, очень важная и интересная в научном отношении тема выходит за рамки обсуждаемого вопроса. Совершенно очевидно, что микробная ассоциация, образующая биопленку, будет иначе реагировать на применение этиотропных препаратов, и это способно редуцировать или (в совокупности с другими факторами) исключить лечебный эффект.

Простых, доступных клиническим микробиологическим лабораториям и просто стандартизованных методов изучения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам в биопленках (впрочем, как и самих биопленок) нет. Хотя предложения по этому поводу имеются, и есть даже попытки автоматизировать этот процесс. Однако недавние исследования показали, что они не обеспечивают надежных результатов. Сегодня достаточно трудно ориентироваться и на таксономическую принадлежность микроба. Изначально предполагали, что способность образовывать биопленку присуща ограниченному количеству микроорганизмов, прежде всего *P. aeruginosa*. Сегодня круг микробов значительно расширился. Он включает и грамположительные, и грамотрицательные бактерии, возбудителей гнойной патологии человека, а также дрожжеподобные грибы рода *Candida*. А раз так, то изменение чувствительности к применяемому антимикробному препарату в силу образования биопленки — явление нередкое и способно влиять на эффективность антибиотикотерапии при заболеваниях различной микробной природы.

Достаточно пестрая картина существует в суждениях о том, какие антимикробные препараты проникают в биопленки лучше, а какие хуже. Среди предпочтительных называют фторхинолоны, гентамицин, тобрамицин, комбинацию рифампицина и миноциклина. Однако куда большие надежды связывают с местным воздействием антимикробных соединений в местах излюбленной локализации микроба в биопленке (катетеры, имплантируемые материалы). Очевидно, что такой вариант, когда речь идет о биопленках на поверхности слизистых оболочек, менее эффективен. Решение этой проблемы еще предстоит найти.

Есть еще один вариант устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, труднопредсказуемый и пока плохо диагностируемый в условиях микробиологической лаборатории клинического учреж-

дения. Речь идет о так называемой фенотипической устойчивости, ее еще называют фенотипической толерантностью, адаптивной (адаптационной) устойчивостью, иногда просто персистенцией (хотя последний термин используют для более широкой трактовки феномена переживания микроба при воздействии антимикробных средств). Парадокс заключается в том, что этот вид устойчивости известен еще с 40-х годов прошлого столетия (Bigger J., 1944), но до сегодняшнего дня он остается недостаточно изученным, а то, что известно, не нашло реализации при лечении больных. Более того, само понятие «адаптационная резистентность» одно время считалось недопустимым, неверным. Была только та устойчивость, которая определялась изменениями в генетическом аппарате клетки.

Дать четкое описание фенотипической устойчивости достаточно сложно, поскольку авторы по-разному ее трактуют. Суть явления сводится к следующему [11, 65, 97, 102, 122]. В популяции, подвергаемой действию антибиотика в концентрации, которая должна была бы привести к гибели клеток, определенная их часть остается жизнеспособной. Это не мутанты, генетических изменений в клетках не происходит. Это и не селекция устойчивых клеток, поскольку изначально их не было, да и «удержать» устойчивость в отсутствие антибиотиков такие клетки не могут. Как принято говорить, если нет «селективного давления» антибиотиков, то нет и устойчивости. Образно говоря, популяция возбудителя спасает саму себя, каким-то образом сохраняя жизнь части клеток, жертвуя большей частью других. Но вот «давление» завершилось, и популяция, состоящая из чувствительных (а не устойчивых) клеток, восстанавливается. Подобный эффект может носить характер множественной резистентности, равно как и обратный процесс так же затрагивает восстановление чувствительности к тем же препаратам. Механизм такой устойчивости неясен. Одной из причин называют вызванную антимикробным препаратом изменение метаболизма клетки и последующую физиологическую инертность клетки, что, как уже упоминалось, ведет к снижению чувствительности микроба к антибиотикам(-ам). Полагают, что образование «дремлющих» клеток при воздействии летальных факторов программируется на генном уровне.

Насколько устойчивость подобного рода находит выражение в неэффективности антибиотикотерапии, можно только гадать. Возможно, оно существенное, если иметь в виду, что это только один из нескольких механизмов преодоления микроорганизмами действия антимикробных препаратов. Во всяком случае исследователи не склонны сбрасывать фенотипическую резистентность со счетов как фактор, негативно влияющий на результативность лечения противо-

микробными препаратами [102]. Диагностика подобной устойчивости методически не отработана и не стандартизирована. Витральные исследования показали, что в зависимости от той или иной концентрации антибиотика способны подавлять фенотипически устойчивые клетки. Сегодня трудно судить, какие из них предпочтительны. Среди активных называют фторхинолоны, тетрациклины, аминогликозиды. Возможно, это еще один плюс в пользу «старых» тетрациклинов, интерес к которым в последние годы явно возрос.

В настоящей книге несколько раз упоминается определенная условность той информации, которую получают, используя современные методы определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Особенно это касается диск-диффузионного метода. В разделе о перспективах совершенствования антимикробной терапии данный вопрос рассматривается детально. Суть сомнений сводится к тому, что метод дисков (помимо всего прочего) не учитывает многообразия условий, определяющих процесс зонаобразования и, соответственно, размер зоны подавления роста. В свою очередь, это делает характеристику чувствительности при пограничных значениях диаметров зон весьма условной, а иногда просто ошибочной. Свою лепту в условность получаемой информации с использованием обоих основных методов определения чувствительности вносит и гетерогенность популяции по чувствительности клеток к антибиотикам. В частности, определяя МПК, микробиолог (строго в соответствии с существующими требованиями) устанавливает чувствительность (или устойчивость) по той последней пробирке с питательной средой и серийно убывающей наименьшей концентрацией антибиотика, в которой нет роста микроба. При этом игнорируется (тоже в соответствии с требованиями методики), каков рост, какова биомасса в той пробирке с питательной средой, где есть рост при меньшем содержании антибиотика. А биомасса может быть ничтожной, отражающей ограниченность количества клеток, способных преодолеть действие антибиотика в той концентрации, которая уже не считается бактериостатической (которая меньше МПК). В свое время автору довелось изучать чувствительность микроорганизмов к субингибиторным концентрациям. Использовались концентрации и двукратно убывающие (как это принято при применении метода серийных разведений), и промежуточные. Было выявлено, что различие между наибольшей концентрацией антибиотика, при которой микроб давал видимый рост, и той, при которой биомасса достигала плотности, адекватной контрольной (т. е. в питательной среде без антибиотика) могло быть 4–16-кратным. То есть антимикробный препарат в определенной концентрации,

которую по формальным признакам нельзя было считать терапевтически значимой, тем не менее оказывал бактериостатическое действие, но не на все клетки популяции (в данном случае уместнее сказать: инокулюма), а лишь на их часть. При этом речь могла идти лишь о малой части устойчивых к данному препарату клеток, остальные были чувствительны. И это при применении метода серийных разведений. Диск-диффузионный метод определения чувствительности зачастую практически вообще не в состоянии выявить неоднородность возбудителя по чувствительности к антибиотику, или трактовка носит экстремальный характер (например, при наличии роста внутри зоны). Интерпретировать клиническую значимость этого явления трудно. Очевидно, что в ряде случаев *in vivo* антимикробный препарат способен подавить репликацию части популяции возбудителя, хотя микроб по результатам микробиологического исследования может считаться устойчивым к антибиотику. Это антимикробное действие может приостановить развитие инфекции и дать защитным силам макроорганизма завершить подавление микроба. Естественно, что в рядовой лаборатории предсказать такой эффект невозможно, как невозможно реально оценить действие субингибиторных концентраций на течение заболевания и их влияние на эффективность антибиотикотерапии.

В подразделе, посвященном механизмам устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, обращается внимание на их способность изменять метаболизм клетки, что делало микробы невосприимчивыми к действию антимикробных лекарственных средств. В последние десятилетия особое внимание привлекает так называемая «метициллинрезистентность» стафилококков, т. е. такое изменение метаболических процессов этих бактерий, которое делало их резистентными не только к метициллину и близким к нему пенициллиназоустойчивым пенициллинам, но и ко всем бета-лактамидам (включая цефалоспорины и карбапенемы), а также к макролидам, тетрациклинам и многим другим антибиотикам. Проблема была и остается острой, поскольку «метициллинрезистентность» требует особых подходов к микробиологической диагностике этого феномена, о чем не всегда помнят, а круг активных лечебных препаратов узок (линезолид, ванкомицин, даптомицин, в отдельных случаях миноциклин, тигециклин и нек. др.). Стафилококки дали толчок к изучению еще одного варианта устойчивости к антибиотикам метаболической природы — «малых колоний» (*small-colony variants*). Сегодня появились сообщения о «малых колониях» иных микроорганизмов (эшерихий, сальмонелл и др.) [13, 30, 116]. Однако в плане обсуждаемой проблемы устойчивости к антибиотикам, причем

устойчивости, не устанавливаемой традиционными методами исследования чувствительности, основным объектом изучения остаются стафилококки (*S. aureus*). Штаммы, образующие «малые колонии», будучи генетически безусловно стафилококками, образуют на поверхности питательных сред очень мелкие, беспигментные колонии, не дающие на кровяном агаре зоны гемолиза. Эти стафилококки часто ауксотрофы — для отчетливого роста необходимы такие ростовые факторы, как гемин, тимидин и (или) менадион (витамин К). Особо выделяют их способность персистировать в клетках. Стафилококки, образующие малые колонии, выделяют при многих вялотекущих и хронических процессах, таких как гнойные поражения кожи, мягких тканей и костей, при муковисцидозе и др. При пассировании подобные стафилококки реверсируют, возвращая все свойства, присущие данному роду и виду. Но в плане обсуждаемой проблемы главное заключается в их значительной устойчивости к антибиотикам по сравнению с популяцией, обладающей типичными признаками. В специальных исследованиях было показано, что существенно возрастает устойчивость к аминогликозидам, фторхинолонам, макролидам, линкозамидам, фосфомицину, ванкомицину, сульфаниламидам.

До сих пор речь шла о стафилококках, образующих малые колонии (прежде всего *S. aureus*). На самом деле, как уже упомянуто выше, сегодня показано, что подобные по фенотипу штаммы способны образовывать другие бактерии, в том числе *P. aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *B. ceracia* и некоторые другие. Вопрос о том, как бороться с инфекциями, в развитии или поддержании которых подобные микроорганизмы играют определенную (или ведущую?) роль, остается открытым. Называют перспективными рифампицин, даптомицин, сочетание рифампицина с гентамицином, сочетание рифампицина с даптомицином, но их полезность, их потенциал пока не нашли достаточного экспериментального и, особенно, клинического подтверждения. Более того, все исследования посвящены образующим малые колонии стафилококкам (*S. aureus*). Что касается других микроорганизмов, то их роль в патологии и их чувствительность к антибиотикам еще предстоит изучить. Естественно, что проблема сегодня остается на том уровне, когда говорить о каких-либо доступных и стандартизованных методах анализа чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, образующих малые колонии, не приходится. Задача заключается в том, чтобы микробиологи могли выделять такие микроорганизмы, чтобы их «видели» в процессе микробиологической диагностики. В то же время влиять на течение инфекционной патологии и результативность антибиотикотерапии подобные бак-

терии способны. К такому мнению пришли все исследователи, равно как и к пониманию того, что традиционная антибиотикотерапия в данном случае вряд ли может считаться оптимальной.

До сих пор объектами рассмотрения были «нетрадиционные» варианты устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам. Те варианты, о которых не всегда помнят, которые невозможно или трудно выявить общепринятыми методами определения чувствительности, которые достаточно сложно преодолеть при терапии инфекций, вызванных носителями такой устойчивости. Однако очень важной составной частью антибиотикотерапии является предупреждение и преодоление вторичной резистентности микроба. Она развивается во всех случаях, когда концентрация препарата недостаточна для подавления возбудителя, вследствие мутационного процесса или в силу изначальной гетерогенности популяции по чувствительности к назначенному препарату, который в последнем случае играет роль селективного агента, действуя на чувствительные клетки и создавая тем самым предпочтительные условия для размножения резистентных. Этот процесс может быть очень быстрым, накопление устойчивых клеток идет уже в процессе первого курса терапии используемым препаратом, сводя на нет его лечебный потенциал. На фоне наметившегося положительного результата наступает обострение процесса, антибиотик перестает работать. Механизмы устойчивости в данном случае не имеют каких-либо особенностей, поэтому, как правило, она может быть установлена с использованием обычных методов исследований. Устойчивость важно своевременно диагностировать. Существует несколько рекомендаций, которые могут использоваться в такой ситуации с целью предупреждения последствий возникновения вторичной резистентности. Это динамичный контроль чувствительности микрофлоры к противомикробным препаратам, особенно к применяемому антибиотику. Рекомендация очевидная, не вызывающая сомнений. Однако далеко не всегда есть субстрат для выделения возбудителя и не всегда существует возможность выделения именно возбудителя из ассоциации микробов, что лимитирует возможность реализации микробиологического контроля чувствительности микроорганизма. Применение сочетаний антибиотиков, разноплановых по механизму действия на микроб, действительно предупреждает селекцию резистентных клеток или, что чаще, ограничивает ее, хотя не всегда является безусловно эффективным. Вмешиваются такие факторы, как чувствительность микроба к каждому из препаратов, их фармакокинетика, химическая и фармакологическая совместимость и ряд других. Длительно существовала рекомендация, направленная на решение проблемы вторич-

ной устойчивости возбудителей инфекций, основанная на целенаправленной смене антимикробных препаратов. Каждый курс одного из них после 5–7 дней введения больному должен был сменяться курсом другого с учетом потенциальной возможности перекрестной резистентности. Антибиотики должны были различаться и по механизму действия, и по механизму устойчивости к ним. Логика в таком подходе, безусловно, есть, о подобной практике целесообразно помнить. Но при наличии надежного бактериологического контроля необходимости в реализации «прерывистой» антибиотикотерапии нет. В плане обсуждаемой проблемы важно учитывать индуцированную резистентность возбудителя как фактор неэффективности антибиотикотерапии при условии, что изначально микроб был чувствителен к антимикробному препарату и сам выбор лекарственного средства был верен.

Значительное, иногда решающее влияние на эффективность антибиотикотерапии, в том числе на противоречие между чувствительностью возбудителя к выбранному препарату и клиническому результату, оказывает способность (или неспособность) антибиотика проникать в очаг воспаления. Как уже упоминалось, это достаточно сложный, многоплановый процесс. О чувствительности и резистентности микроба к антимикробному препарату судят, сопоставляя МПК с концентрацией в крови, причем с концентрацией у некоего «среднего» больного. В этом факте уже заложена возможность неточности или даже ошибочности суждения по результатам тестирования чувствительности. Концентрация антибиотиков в тканях, тем более патологически измененных, зачастую далеко не такая, как в крови. Иногда она может быть больше, например, в печени и почках, но значительно чаще она меньше, чем в крови. Это связано с ограниченной проницаемостью гистогематических барьеров, в некоторых случаях очень плохой. Назовем хотя бы гематоофтальмический, гематолабиринтный, гематоэнцефалический, простатический барьеры. На проникновение антибиотиков в ткани существенно влияют деструктивные процессы, секвестрация, окклюзия сосудов, кальцификация, фиброз и другие факторы. Эти вопросы рассматриваются в специальном подразделе, посвященном влиянию патологии на фармакокинетику.

Заслуживает также упоминания такой фактор, как инактивация антимикробного препарата в очаге воспаления. То, что названо инактивацией, имеет несколько механизмов. Это может быть связывание антибиотика белками экссудата. Препарат теряет свою активность, изменяются его фармакокинетические свойства. Близкий к нейтральному рН крови благоприятно влияет на проявление про-

тивомикробного действия антимикробных препаратов. Однако в очаге воспаления рН может измениться в кислую сторону, и тогда снижается активность аминогликозидов, макролидов, а если рН изменяется в щелочную сторону, это негативно влияет на противобактериальное действие пенициллинов, рифампицина. Речь может идти не только о меньшей активности антибиотика, но и о его химической деградации, например, полиенов, или трансформации, например, тетрациклинов, с образованием неактивных и, порой, токсичных продуктов (например, эпиангидротетрациклинов).

Любой лечащий врач хорошо знает, что на эффективность антибиотикотерапии существенное влияние оказывает фактор времени. Применение антимикробных препаратов важно начать вовремя, пока патологические изменения в органах и тканях не приобрели необратимого характера. Но, даже если это требование было соблюдено, между началом терапии и первыми проявлениями ее положительного действия проходит в самом лучшем (и очень редком) варианте несколько часов, а обычно не менее суток. При септических процессах речь идет уже о нескольких сутках. Таким образом, «фактор времени» имеет по меньшей мере две стороны. С одной стороны, это умение врача вовремя поставить диагноз и начать адекватную антибиотикотерапию; с другой — в ряде случаев инфекционный процесс развивается стремительно, токсигенность возбудителя вызывает настолько серьезную органопатологию, столь выраженные изменения гомеостаза, что воздействие противомикробных препаратов уже ничего не решает. В наиболее драматичной форме подобная ситуация проявляется при тяжелых стафилококковых и стрептококковых инфекциях, сопровождающихся так называемым синдромом токсического шока, при менингококковом сепсисе, имеющем в 10–20 % случаев стремительное развитие и приводящем к смерти в течение нескольких часов (без проявлений менингита). Известны наблюдения быстрого развития септической инфекции листериозной, пневмококковой, псевдомонадной природы. Во всех этих случаях среди терапевтических пособий на первый план выходят противошоковые мероприятия, меры поддержания жизнедеятельности организма. Антибиотикотерапия, естественно, тоже необходима, но она эффективна настолько, насколько решает проблему спасения больного патогенетическая терапия (а не этиотропная).

Таким образом, причин для «парадоксального результата» при терапии инфекционного процесса антимикробными веществами немало. Одни из них в определенной степени установлены, другие — мало изучены или даже просто предположительны. Некоторые факторы доступны для тестирования и могут учитываться в процессе

антибиотикотерапии (например, бактерицидность); для других аналитического ориентир сложен в исполнении или просто невозможен.

Есть область, которая чрезвычайно интересна и в научном, и в практическом отношении, — это неспецифическое противовоспалительное действие антибиотиков. То, что оно есть, сегодня уже не вызывает сомнений. Автор с огорчением вспоминает начало 60-х годов прошлого века, когда два ленинградских ученых, профессор А. В. Логинов и его сотрудница А. М. Думова, в целой серии работ утверждали: тетрациклины защищают животных от шокового воздействия, они оказывают неспецифическое противовоспалительное действие. Но их работы вызвали резко негативную реакцию, причем не только научную, но и организационную (в те годы такое было не редкость). Сегодня противовоспалительное действие не только тетрациклинов, но и макролидов изучено на животных, подтверждено на клеточном уровне, установлены клеточные мишени их действия и механизмы эффекта [67, 87]. Но неизвестно другое: как подобное действие антибиотиков реализуется в процессе антибиотикотерапии, как его прогнозировать и использовать. Можно лишь предполагать, что несомненный существенный лечебный потенциал тетрациклинов и макролидов определяется не только их противомикробными свойствами, но и противовоспалительным действием, что может объяснить их активность при устойчивой к этим антибиотикам микрофлоре.

Литература

1. *Навашин С. М.* Хлорамфеникол (левомицетин) в современной терапии бактериальных инфекций / С. М. Навашин, П. С. Навашин // Антибиотика и химиотерапия. — 1992. — Т. 37, № 4. — С. 43–48.
2. *Поляк М. С.* Как читать антибиотикограмму / М. С. Поляк // Лекции по фармакотерапии. — 1996. — № 3. — 19 с.
3. *Поляк М. С.* Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом серийных разведений / М. С. Поляк // Лекции по фармакотерапии. — 2000. — № 10. — 18 с.
4. *Сидоренко С. В.* Методы детекции антибиотикорезистентности и критерии ее оценки // Клиническая лабораторная диагностика / С. В. Сидоренко; под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Агат-Мед, 2003. — С. 138–205.
5. *Тец В. В.* Микроорганизмы и антибиотики. Заболевания дыхательной системы / В. В. Тец. — СПб.: Эскулап, 2002. — 172 с.
6. *Яковлев С. В.* Линезолид — первый препарат нового класса антимикробных средств оксазолидинонов: перспективы лечения грамположительных инфекций / С. В. Яковлев // Инфекции и антимикробная терапия. — 2001. — Т. 3, № 6. — С. 169–174.
7. *Aldridge K.* Bacteremia Due to *Bacteroides fragilis* Group: Distribution of Species, beta-Lactamase Production, and Antimicrobial Susceptibility Patterns /

K. Aldridge, D. Achcraft, M. O'Brien, C. Sanders // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 1. — P. 148–153.

8. *Aloush V.* Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact / V. Aloush, S. Navon-Venezia, Y. Seigman-Igra [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 1. — P. 43–48.

9. *Andes D.* In vivo Pharmacodynamics of Antifungal Drugs in Treatment of Candidiasis / D. Andes // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 4. — P. 1179–1186.

10. *Bebear C.* Comparative Activities of Telithromycin (HMR 3647), Levofloxacin, and Other Antimicrobial Agents against Human Mycoplasmas / C. Bebear, H. Renaudin, A. Bryskier, C. Bebear // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 7. — P. 1980–1982.

11. *Berg H.* Emergence and Persistence of Macrolide Resistance in Oropharyngeal Flora and Elimination of Nasal Carriage *Staphylococcus aureus* after Therapy with Slow-Release Clarithromycin: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study / H. Berg, J. Tjhie, G. Scheffer [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 11. — P. 4183–4188.

12. *Berron S.* In vitro Susceptibilities of 400 Spanish Isolates of *Neisseria gonorrhoeae* to Gemifloxacin and 11 other Antimicrobial Agents / S. Berron, J. Vazquez, M. Gimenez [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 9. — P. 2543–2554.

13. *Besier S.* Prevalence and Clinical Significance of *Staphylococcus aureus* Small-Colony Variants in Cystic Fibrosis Lung Disease / S. Besier, C. Smaczny, C. Mallinckrodt [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2003. — Vol. 45, № 1. — P. 168–172.

14. *Betriu C.* In vitro Activities of Tigecycline (GAR-936) against Recently Isolated Clinical Bacteria in Spain / C. Betriu, I. Rodriguez-Avial, B. Sanchez [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 3. — P. 892–895.

15. *Blondeau J.* Canadian Ciprofloxacin Susceptibility Study: Comparative Study from 15 Medical Centers / J. Blondeau, Y. Yaschuk // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 7. — P. 1729–1732.

16. *Bolon M.* The Magnitude of the Association between Fluoroquinolone Use and Quinolone-Resistant *Escherichia coli* and *Kebsiella pneumoniae* May Be Lower than Previously Reported / M. Bolon, S. Wright, H. Gold, Y. Carmeli // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 6. — P. 1934–1940.

17. *Bonner R.* Growing Group of Extended-Spectrum beta-Lactamase: the CTX-M Enzymes / R. Bonner // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 1. — P. 1–14.

18. *Boucher H.* Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* / H. Boucher, G. Corey // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 46, S. 5. — P. 344–349.

19. *Chan C.* In vitro Postantibiotic Effects of Rifapentine, Isoniazid, and Moxifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* / C. Chan, C. Au-Yeang, W. Yew [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 1. — P. 340–343.

20. *Clancy C.* Fluconazole MIC and the Fluconazole Dose/MIC Ratio Correlate with Therapeutic Response among Patients with Candidemia / C. Clancy,

V. Yu, A. Morris [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 8. — P. 3171–3177.

21. Coker P. Antimicrobial Susceptibilities of Diverse Bacillus anthracis Isolates / P. Coker, K. Smith, E. Hugh-Jones // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 12. — P. 3843–3845.

22. Cunha B. Antimicrobial Therapy of Multidrug-Resistant Streptococcus pneumoniae, Vancomycin-Resistant Enterococci, and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus / B. Cunha // Med. Clin. N. Am. — 2006. — Vol. 90, № 6. — P. 1165–1182.

23. Dan M. High Prevalence of High-Level Ciprofloxacin Resistance in Neisseria gonorrhoeae in Tel Aviv, Israel: Correlation with Response to Therapy / M. Dan, F. Poch, B. Sheinberg // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 6. — P. 1671–1673.

24. Dios P. Comparative Efficacies of Amoxicillin, Clindamycin, and Moxifloxacin in Prevention of Bacteremia following Dental Extractions / P. Dios, I. Carmona, J. Posse [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 9. — P. 2996–3002.

25. Dol Y. 16S Ribosomal RNA Methylation: Emerging Resistance Mechanism against Aminoglycosides / Y. Dol, Y. Arakawa // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 45, № 1. — P. 88–94.

26. Dreetz M. Serum Bactericidal Activities and Comparative Pharmacokinetics of Meropenem and Imipenem-Cilastatin / M. Dreetz, J. Hamacher, J. Eller [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 1. — P. 105–109.

27. Dilica K. Quinolone-Mediated Bacterial Death / K. Dilica, M. Malik, J. Kerns, X. Zhao // Antimicrob. Agents Chemother. — 2008. — Vol. 52, № 2. — P. 385–392.

28. Drica K. Mutant Selection Hypothesis Updated / K. Drica, X. Zhao // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 44, № 5. — P. 681–688.

29. Edmiston C. In vitro Activities of Moxifloxacin against 900 Aerobic and Anaerobic Surgical Isolates from Patients with Intra-Abdominal and Diabetic Foot Infections / C. Edmiston, C. Krepel, G. Seabrook [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 3. — P. 1012–1016.

30. Eiff C. A site-directed Staphylococcus aureus hem B mutant is a small-colony variant which persists intracellularly / C. Eiff, C. Heilman, R. Proctor [et al.] // J. Bacteriol. — 1997. — Vol. 179, № 15. — P. 4706–4712.

31. Endimiani A. Proteus mirabilis Bloodstream Infections: Risk Factors and Treatment Outcome Related to the Expression of Extended-Spectrum beta-Lactamases / A. Endimiani, F. Luzzaro, G. Brigante [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 7. — P. 2598–2605.

32. Falagas M. Risk Factors for Isolation of Strains Susceptible Only to Polymyxin among Patients with Pseudomonas aeruginosa Bacteremia / M. Falagas, P. Koletsi, P. Kopterides, A. Michalopoulos // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 7. — P. 2541–2543.

33. Farrell D. Activities of Telithromycin against 14874 Streptococcus pneumoniae Isolates Collected between 1999 and 2003 / D. Farrell, D. Felmingham // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 5. — P. 1882–1884.

34. Fernandez-Torres B. In vitro Activities Antifungal Drugs against 508 Dermatophyte Strains / B. Fernandez-Torres, A. Carrillo, E. Martin [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45, № 9. — P. 2524–2528.

35. Flamm R. Factors Associated with Relative Rates of Antibiotic Resistance in Pseudomonas aeruginosa Isolates Tested in Clinical Laboratories in the United States from 1999 to 2002 / R. Flamm, M. Weaver, C. Thornsberry [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 7. — P. 2431–2436.

36. Galimand M. Resistance of Yersinia pestis to Antimicrobial Agents / M. Galimand, E. Carniel, P. Courvalin // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 10. — P. 3233–3236.

37. Georgopapadakou N. Antifungal Agents: Chemotherapeutic Targets and Immunologic Strategies / N. Georgopapadakou, T. Walsh // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 2. — P. 279–291.

38. Gesu G. Levofloxacin and Ciprofloxacin In vitro Activities against 4003 Clinical Bacterial Isolates Collected in 24 Italian Laboratories / G. Gesu, F. Marchetti, L. Piccoli, A. Cavallero // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 2. — P. 816–819.

39. Gillespie S. Evolution of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis: Clinical and Molecular Perspective / S. Gillespie // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 2. — P. 267–274.

40. Goldstein E. Comparative In vitro Activities of Ertapenem (MK-0826) against 1001 Anaerobes Isolates from Human Intra-Abdominal Infections / E. Goldstein, D. Citron, C. Merriam [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 9. — P. 2389–2394.

41. Goldstein E. Comparative In vitro Activities of GAR-936 against Aerobic and Anaerobic Animal and Human Bite Wound Pathogens / E. Goldstein, D. Citron, C. Merriam [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 10. — P. 2747–2751.

42. Goldstein E. In vitro Activities of Telithromycin and 10 Oral Agents against Aerobic and Anaerobic Pathogens Isolated from Antral Puncture Specimen from Patients with Sinusitis / E. Goldstein, D. Citron, C. Merriam [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 6. — P. 1963–1967.

43. Goldstein E. In vitro Activities of the New Semisynthetic Glicopeptide Telavancin (TD-6424), Vancomycin, Daptomycin, Linezolid, and Four Comparator Agents against Anaerobic Gram-Positive Species and Corynebacterium spp. / E. Goldstein, D. Citron, C. Merriam [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 6. — P. 2149–2152.

44. Goldstein E. Comparative In vitro Susceptibilities of 396 Unusual Anaerobic Strains to Tigecycline and Eight Other Antimicrobial Agents / E. Goldstein, D. Citron, C. Merriam [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 10. — P. 3507–3513.

45. Green M. In vitro Activity of Telithromycin against Macrolide-Susceptible and Macrolide-Resistant Pharyngeal Isolates of Group A Streptococci in the United States / M. Green, C. Allen, J. Bradley [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 6. — P. 2487–2489.

46. Gulmez Y. Carbapenem-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss / Y. Gulmez, N. Woodford, M. Palepou [et al.] // Inter. J. Antimicrob. Agents. — 2008. — Vol. 31, № 6. — P. 523–526.

47. *Hamilton-Miller J.* Microbiological Investigation of Cephalosporins / J. Hamilton-Miller // *Drugs*. – 1987. – Vol. 34, S. 2. – P. 23–43.
48. *Harbarth S.* Effects of Antibiotics on Nosocomial Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci / S. Harbarth, S. Cosgrove, Y. Carmeli // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, № 6. – P. 1619–1628.
49. *Hocquet D.* Genetic and Phenotypic Variations of a Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Epidemic Clone / D. Hocquet, X. Bertrand, T. Kohler [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 6. – P. 1887–1894.
50. *Hoellman D.* In vitro Antianaerobic Activity of Ertapenem (MK-0826) Compared to Seven Other Compounds / D. Hoellman, L. Kelly, K. Credito [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, № 1. – P. 220–224.
51. *Hoiby N. P.* *aeruginosa* in Cystic Fibrosis Patients Resist Host Defenses, Antibiotics / N. Hoiby // *Microbe*. – 2006. – Vol. 1, № 12. – P. 571–577.
52. *Holmes R.* Inhibitory Activities of 11 Antimicrobial Agents and Bactericidal Activities of Vancomycin and Daptomycin against Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates Obtained from 1999 through 2006 / R. Holmes, J. Jorgensen // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, № 2. – P. 757–760.
53. *Hook E.* Dose-Ranging Study of CP-99219 (Trovafoxacin) for Treatment of Uncomplicated Gonorrhea / E. Hook, G. Pinsin, C. Blalock, R. Johnson // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – Vol. 40, № 7. – P. 1720–1721.
54. *Hsueh P.* Increasing Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Causing Nosocomial Infections at a University Hospital in Taiwan from 1986 to 2001 / P. Hsueh, L. Teng, W. Chen [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48, № 4. – P. 1361–1364.
55. *Hunfeld K.* Comparison of In vitro Activities of Ketolides, Macrolides, and an Azalide against the Spirochete *Borrelia burgdorferi* / K. Hunfeld, T. Wichelhaus, R. Roder [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48, № 1. – P. 344–347.
56. *Imamura Y.* *Fusarium* and *Candida albicans* Biofilms on Soft Contact Lenses: Model Development. Influence of Lens Tyne, and Susceptibility to Lens Care Solutions / Y. Imamura, J. Chandra, P. Mukherjee [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52, № 1. – P. 171–182.
57. *Jacobus N.* In vitro Activities of Tigecycline against *Bacteroides fragilis* Group / N. Jacobus, L. McDermott, R. Ruthazer, D. Snyderman // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48, № 3. – P. 1034–1036.
58. *Jones M.* Longitudinal Assessment of Antipneumococcal Susceptibility in the United States / M. Jones, J. Karlowky, R. Blosser-Middleton [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, № 8. – P. 2651–2655.
59. *Kak V.* Acquired Antibiotic Resistances in Enterococci / V. Kak, J. Chow // *The Enterococci. Pathogenesis, Molecular Biology and Antibiotic Resistance* / ed. M. Gilmore. – ASM Press, 2002. – P. 355–384.
60. *Kang C.* Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Mortality and Treatment Outcome, with Special Emphasis on Antimicrobial Therapy / C. Kang, S. Kim, W. Park [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48, № 12. – P. 4574–4581.
61. *Karlowky J.* Surveillance for Antimicrobial Susceptibility among Clinical Isolates *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from Hospitalized Patients in the United States 1998 to 2001 / J. Karlowky, D. Draghi, M. Jones [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 5. – P. 1681–1688.
62. *Karlowky J.* Clinical Isolate of *Streptococcus pneumoniae* with Different Susceptibilities to Ceftriaxone and Cefotaxime / J. Karlowky, M. Jones, D. Draghi, D. Sahn // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 10. – P. 3155–3160.
63. *Karlowky J.* Trends in Antimicrobial Susceptibilities among Enterobacteriaceae Isolated from Hospitalized Patients in the United States from 1998 to 2001 / J. Karlowky, M. Jones, C. Thornsberry [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 5. – P. 1672–1680.
64. *Karlowky J.* Trends in Antimicrobial Resistance among Urinary Tract Infection Isolates of *Escherichia coli* from Female Outpatients in the United States / J. Karlowky, L. Kelly, C. Thornsberry [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2002. – Vol. 46, № 8. – P. 2540–2545.
65. *Keren I.* Specialized Persister Cells and the Mechanism of Multidrug Tolerance in *Escherichia coli* / I. Keren, D. Shah, A. Spoering [et al.] // *J. Bacteriol.* – 2004. – Vol. 186, № 24. – P. 8172–8180.
66. *Kotra L.* Aminoglycosides: Perspectives on Mechanisms of Action and Resistance and Strategies to Counter Resistance / L. Kotra, J. Haddad, S. Mobashery // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000. – Vol. 44, № 12. – P. 3249–3256.
67. *Krakauer T.* Doxycycline Is Anti-Inflammatory and Inhibits Staphylococcal Exotoxin-Induced Cytokines and Chemokines / T. Krakauer, M. Buckley // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 11. – P. 3630–3633.
68. *Labthavikul P.* In vitro Activity of Tigecycline against *Staphylococcus epidermidis* Growing in an Adherent-Cell Biofilm Model / P. Labthavikul, P. Petersen, P. Bradford // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2003. – Vol. 47, № 12. – P. 3967–3969.
69. *Lacossin F.* Response to Fluconazole by 23 Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection and Oral Candidiasis: Pharmacological and Mycological Factors / F. Lacossin, F. Damond, C. Chochillon [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1996. – Vol. 40, № 8. – P. 1961–1963.
70. *Leibovitz A.* Effect of Various Antibacterial Preparations on the Pathogenic Oral Flora in Elderly Patients Fed via Nasogastric Tube / A. Leibovitz, Y. Carmeli, R. Segal // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, № 8. – P. 3566–3568.
71. *Lewis K.* Riddle of Biofilm Resistance / K. Lewis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2001. – Vol. 45, № 4. – P. 999–1007.
72. *Li R.* Antibiotic Exposure and Its Relationship to Postantibiotic Effect and Bactericidal Activity: Constant versus Exponentially Decreasing Tobramycin Concentrations against *Pseudomonas aeruginosa* / R. Li, Z. Zhu, S. Lee [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1997. – Vol. 41, № 8. – P. 1808–1811.
73. *Licata L.* Comparison of the Postantibiotic and Postantibiotic Sub-MIC Effect of Levofloxacin and Ciprofloxacin on *Staphylococcus pneumoniae* / L. Li-

- cata, C. Smith, R. Goldschmidt [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, № 5. — P. 950–955.
74. *Livermore D.* In vitro Activities of Ertapenem (MK-0826) against Recent Clinical Bacteria Collected in Europe and Australia / D. Livermore, M. Carter, S. Bagel [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45, № 6. — P. 1860–1867.
75. *Lodise T.* Clinical Prediction Tool To Identify Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Respiratory Tract Infections at Greatest Risk for Multidrug Resistance / T. Lodise, C. Miller, J. Graves [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 2. — P. 417–422.
76. *Lortholary O.* In vitro Susceptibility to Posaconazole of 1903 Yeast Isolates Recovered in France from 2003 to 2006 and Tested by the Method of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing / O. Lortholary, E. Dannaoui, D. Raoux [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 9. — P. 3378–3380.
77. *MacKenzie F.* The post-antibiotic effect / F. MacKenzie, I. Gould // J. Antimicrob. Chemother. — 1993. — Vol. 32, № 2. — P. 519–537.
78. *Martinez L.* Susceptibility of *Cryptococcus neoformans* Biofilms to Antifungal Agents In vitro / L. Martinez, L. Casadevall // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 3. — P. 1021–1033.
79. *Messer S.* Activities of Micafungin against 315 Invasive Clinical Isolates of Fluconazole-Resistant *Candida* spp. / S. Messer, D. Diekema, L. Boyken [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2006. — Vol. 44, № 2. — P. 324–326.
80. *Munckhof W.* The Postantibiotic Effect Imipenem: Relationship with Drug Concentration, Duration of Exposure, and MIC / W. Munckhof, D. Olden, J. Turnidge // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, № 8. — P. 1735–1737.
81. *Murray I.* O-Acetyltransferases for Chloramphenicol and Other Natural Products / I. Murray, W. Shaw // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, № 1. — P. 1–6.
82. *Nagappan V.* Posaconazole: A Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agents / V. Nagappan, S. Deresinski // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 45, № 12. — P. 1610–1617.
83. *Obritsch M.* National Surveillance of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Obtained from Intensive Care Unit Patients from 1993 to 2002 / M. Obritsch, D. Fish, R. MacLaren, R. Jung // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 12. — P. 4606–4610.
84. *Odenholt I.* Studies of the Killing Kinetics of Benzylpenicillin, Cefuroxime, Azithromycin, and Sparfloxacin on Bacteria in the Postantibiotic Phase / I. Odenholt, E. Lowdin, O. Cars // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 47, № 11. — P. 2522–2526.
85. *Osih R.* Impact of Empiric Antibiotic Therapy on Outcomes in Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia / R. Osih, J. McGregor, S. Rich [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 3. — P. 839–844.
86. *Pai H.* Epidemiology and Clinical Features of Bloodstream Infection Caused by AmpC-Type-beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* / H. Pai, C. Kang, J. Byeon [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 10. — P. 3720–3728.
87. *Pasquale T.* Nonantimicrobial Effect of Antibacterial Agents / T. Pasquale, J. Tan // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 40, № 1. — P. 127–135.
88. *Perez F.* Global Challenge of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob / F. Perez, A. Hujer, K. Hujer [et al.] // Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 10. — P. 3471–3484.
89. *Perez-Trallero E.* Geographical and Ecological Analysis of Resistance, Coresistance, and Coupled Resistance to Antimicrobials in Respiratory Pathogenic Bacteria in Spain / E. Perez-Trallero, C. Fuent, C. Garcia-Rey [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 5. — P. 1965–1972.
90. *Peric M.* Antianaerobic Activity of a Novel Fluoroquinolone, WCK771, Compared to Those Nine Other Agents / M. Peric, M. Jacobs, P. Appelbaum // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 8. — P. 3188–3192.
91. *Pfaller M.* International Surveillance of Bloodstream Infections Due to *Candida* Species Frequency of Occurrence and Antifungal Susceptibilities of Isolates Collected in 1997 in the United States, Canada and South America for the SENTRY Program / M. Pfaller, R. Jones, G. Doern [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1998. — Vol. 36, № 7. — P. 1886–1889.
92. *Pfaller M.* In vitro Activities of 5-Fluorocytosine against 8803 Clinical Isolates of *Candida* spp.: Global Assessment of Primary Resistance Using National Committee for Clinical Laboratory Standards Susceptibility Testing Methods / M. Pfaller, S. Messer, L. Boyken [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 11. — P. 3518–3521.
93. *Philippon A.* Plasmid-Determined AmpC-Type beta-Lactamases / A. Philippon, G. Arlet, G. Jacoby // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 1. — P. 1–11.
94. *Poole K.* Efflux-Mediated Resistance to Fluoroquinolones in Gram-Positive Bacteria and the Mycobacteria / K. Poole // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 10. — P. 2595–2599.
95. *Prabhu R.* Antimicrobial Susceptibility Patterns among Viridans Group Streptococcal Isolates from Infective Endocarditis Patients from 1971 to 1986 and 1994 to 2002 / R. Prabhu, K. Piper, L. Boddour [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 11. — P. 4463–4465.
96. *Prats G.* Antibiotic Resistance Trends in Enteropathogenic Bacteria Isolated in 1985–1987 and 1995–1998 in Barcelona / G. Prats, B. Mirelis, T. Llovet [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 5. — P. 1140–1145.
97. *Putnam S.* Posttreatment Changes in *Escherichia coli* Antimicrobial Susceptibility Rates among Diarrheic Patients Treated with Ciprofloxacin / S. Putnam, J. Sanders, D. Tribbe [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 6. — P. 2571–2572.
98. *Rasmussen B.* Carbapenem-Hydrolyzing beta-Lactamases / B. Rasmussen, K. Bush // Antimicrob. Agents Chemother. 1997. — Vol. 41, № 2. — P. 223–232.
99. *Rolain J.* Recommendation for Treatment of Human Infections Caused by Bartonella Species / J. Rolain, P. Brouqui, J. Koehler [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 6. — P. 1921–1933.
100. *Rolain J.* Evaluation of Antibiotic Susceptibilities of Three Rickettsial Species Including *Rickettsia felis* by Quantitative PCR DNA Assay / J. Rolain,

- L. Stuhl, M. Maurin, D. Raoult // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46, № 9. — P. 2747–2751.
101. *Ruhe J.* Community-Onset Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Skin and Soft-Tissue Infections: Impact of Antimicrobial Therapy on Outcome / J. Ruhe, N. Smith, R. Bradsher, A. Menon // *Clin. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 44, № 6. — P. 777–784.
102. *Schlossberg D.* Clinical Approach to Antibiotic Failure / D. Schlossberg // *Med. Clin. N. Am.* — 2006. — Vol. 90, № 6. — P. 1265–1277.
103. *Schwaber M.* High Levels of Antimicrobial Coresistance among Extended-Spectrum-beta-Lactamase Producing Enterobacteriaceae / M. Schwaber, S. Novon-Venezia, D. Schwartz, Y. Carmeli // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, № 5. — P. 2137–2139.
104. *Sivapalasingam S.* High Prevalence of Antimicrobial Resistance among *Shigella* Isolates in the United States Tested by the National Antimicrobial Resistance Monitoring System from 1999 to 2002 / S. Sivapalasingam, J. Nelson, K. Joyce [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50, № 1. — P. 49–54.
105. *Slevert D.* Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the United States / D. Slevert, J. Rudrik, J. Patel [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 46, № 5. — P. 668–674.
106. *Snydman D.* In vitro Activities of Newer Quinolones against Bacteroides Group Organisms / D. Snydman, N. Jacobus, L. McDermott [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46, № 10. — P. 3276–3279.
107. *Snydman D.* National Survey on the Susceptibility of *Bacteroides fragilis* Group: Report and Analysis of Trends in the United States from 1997 to 2004 / D. Snydman, N. Jacobus, L. McDermott [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, № 5. — P. 1649–1655.
108. *Sobottka I.* In vitro Activity of Moxifloxacin against Bacteria Isolated from Odontogenic Abscesses / I. Sobottka, G. Cachovan, E. Sturenburg [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46, № 12. — P. 4019–4021.
109. *Song J.* Emergence in Asian Countries of *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin / J. Song, K. Hiramatsu, J. Suh [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48, № 12. — P. 4926–4928.
110. *Srinivasan A.* Vancomycin Resistance in *Staphylococci* / A. Srinivasan, J. Dick, T. Perl // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2002. — Vol. 15, № 3. — P. 430–438.
111. *Stratton C.* In vitro Susceptibility Testing Versus In vivo Effectiveness / C. Stratton // *Med. Clin. N. Am.* — 2006. — Vol. 90, № 6. — P. 1077–1088.
112. *Suzuki S.* Clinical Evaluation of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* / S. Suzuki, T. Yamazaki, M. Narita [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50, 2, 709–712.
113. *Szumowski J.* Treatment and Outcomes of Infections by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* at an Ambulatory Clinic / J. Szumowski, D. Cohen, F. Kanaya, K. Mayer // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, № 2. — P. 423–428.
114. *Tadayoshi I.* Antimicrobial Susceptibility Survey of *Streptococcus pyogenes* Isolated in Japan with Severe Invasive Group A Streptococcal Infections / I. Tadayoshi, K. Hirasawa, R. Suzuki [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, № 2. — P. 788–790.
115. *Thorpe E.* Comparison of Single-Dose Cefuroxime Axetil with Ciprofloxacin in Treatment of Uncomplicated Gonorrhea Caused Penicillinase-Producing and Non-Penicillinase-Producing *Neisseria gonorrhoeae* Strains / E. Thorpe, J. Schwabe, E. Hook [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40, № 12. — P. 2775–2780.
116. *Tsuji B.* Attenuated Vancomycin Bactericidal Activity against *Staphylococcus aureus* hem B Mutant Expressing the Small-Colony-Variant Phenotype / B. Tsuji, C. Eiff, P. Kelchlin [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2008. — Vol. 52, № 4. — P. 1533–1537.
117. *Varon E.* Nonmolecular Test for Detection of Low-Level Resistance to Fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae* / E. Varon, S. Houssaye, S. Grondin [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50, № 2. — P. 572–579.
118. *Vowels B.* Effect of Topical Erythromycin on Ecology of Aerobic Cutaneous Bacterial Flora / B. Vowels, D. Feingold, C. Sloughfy [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40, № 11. — P. 2598–2604.
119. *Waites K.* In vitro Susceptibilities to and Bactericidal Activities of Garenoxacin (BMS-284756) and Other Antimicrobial Agents against Human Mycoplasmas and Ureaplasmas / K. Waites, D. Crabb, X. Bing, L. Duffi // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 1. — P. 161–165.
120. *Weldhagen G.* Ambler Class A Extended-Spectrum beta-Lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: Novel Developments and Clinical Impact / G. Weldhagen, L. Poirel, P. Nordmann // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 8. — P. 2385–2392.
121. *Williams J.* In vitro Antibacterial Effect of Cephalosporins / J. Williams, F. Moosdeen // *Drugs.* — 1987. — Vol. 34, S. 2. — P. 44–63.
122. *Wiuff C.* Antibiotic treatment in vitro of phenotypically tolerant bacterial populations / C. Wiuff, D. Andersson // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2007. — Vol. 59, № 2. — P. 254–263.
123. *Yao J.* Antibacterial Agents / J. Yao, R. Moellering // *Manual of Clinical Microbiology* / ed. P. Murray. — ASM Press, 1999. — P. 1474–1504.

Один из важнейших принципов рациональной антибиотикотерапии предусматривает, что введение антибиотика в организм больного должно обеспечить создание и поддержание его лечебной концентрации в пораженных тканях. Возбудитель заболевания может быть высокочувствителен к определенному химиотерапевтическому веществу, но если это вещество, этот антибиотик не достигнет очага воспаления, если не произойдет встреча микроба-возбудителя и антибиотика (причем последнего в достаточной концентрации), то терапевтический эффект достигнут не будет.

Фармакокинетика лекарственных препаратов — это одна из наиболее разрабатываемых в теоретическом плане проблем [1, 4, 7, 8]. В то же время она имеет большой практический смысл. Недопонимание, недооценка второго принципа рациональной химиотерапии ведут к заметному снижению ее эффективности, с одной стороны, и повышению вероятности проявления повреждающего действия антибиотиков, — с другой.

Круг факторов, обуславливающих фармакокинетику антибиотиков (их всасывание, распределение и выведение), достаточно велик, каждый из них важен. Фармакокинетику определяют:

- индивидуальные свойства антибиотика и его лекарственной формы;
- доза препарата;
- путь введения лекарства в организм (оральный, внутримышечный, внутривенный, ингаляционный и др.);
- состояние макроорганизма, возрастные особенности;
- связывание антибиотиков белками сыворотки крови и другими биосубстратами;
- патология органов и систем, влияющих на фармакокинетику каждого из антибиотиков;
- локальная патология, обуславливающая уровень антимикробного соединения в пораженной ткани;
- интерференция антимикробных препаратов, параллельно вводимых в организм больного;
- интерференция антибиотиков с другими биологически активными веществами;

- использование лекарственных препаратов или лечебных пособий, изменяющих кровоснабжение определенной области тела.

Далее будет прослежена концентрация антибиотиков в различных жидкостях и тканях макроорганизма и проиллюстрировано влияние упомянутых выше факторов на фармакокинетику препаратов. Было бы большим преувеличением сказать, что фармакокинетика антибиотиков изучена в достаточной степени. Это не совсем так. По понятным причинам о проникновении их в ряд органов и тканей человека, которые редко бывают объектом хирургического вмешательства, известно мало; в большей степени информация основана на экспериментальных данных, хотя видовые особенности фармакокинетики могут быть значительными. Далеко не в полной мере известно влияние патологии человека на проникновение антибиотиков в те или иные ткани, на их элиминацию и т. д. В настоящее время установлено, что распределение и выведение антибиотиков у больных и добровольцев может значительно различаться, что человеческая популяция весьма неоднородна по фармакокинетике лекарственных препаратов. Это заставляет ставить вопрос о необходимости индивидуального контроля фармакокинетики в процессе химиотерапии. Вместе с тем, медицинская наука располагает сегодня определенным объемом информации, позволяющим в той или иной мере судить о проникновении антибиотиков в кровь и другие биосубстраты, об их элиминации и о тех причинах, которые влияют на эти процессы.

3.1. Концентрация антимикробных препаратов в крови

Терапия заболеваний микробной природы требует создания и поддержания лечебных концентраций в пораженных тканях. Сравнительно редко средой обитания возбудителя является кровь (сепсис, септические процессы). Чаще речь идет об иной локализации бактерий в воспалительном очаге. Тем не менее, исследование любого нового антимикробного средства обязательно начинается с изучения его проникновения в кровь, циркуляции в кровяном русле, очищения крови от препарата.

Для такого внимания к этому вопросу есть ряд причин:

- представление о содержании антибиотика в крови необходимо для рационального лечения сепсиса, эндокардита и других септических заболеваний, для предупреждения генерализации инфекции при локальном процессе;
- поскольку кровь является основным средством доставки антибиотика к очагу воспаления, к пораженным органам или

тканям (речь, естественно не идет о патологии, которую можно лечить местным применением препаратов), по содержанию антибиотика в крови косвенно судят о необходимой дозе — разовой и суточной, о целесообразных путях и частоте его введения;

- повышение концентрации антибиотика в крови по мере повторных его введений или при патологии органов, ответственных за элиминацию препарата из организма, является одним из главных сигналов для профилактики его повреждающего действия, которое может возникнуть в силу накопления лекарства в организме.

Образно говоря, содержание антибиотического лекарственного вещества в крови — это зеркало, которое позволяет судить (пусть косвенно и не всегда достаточно точно) о его концентрации в пораженных тканях и тех органах, которые наиболее чувствительны к повреждающему действию антибиотика. Наконец, кровь принадлежит к числу тех немногих субстратов, которые можно в динамике брать у пациента для исследования без риска причинить ему вред. Этот тест при лечении больных в ряде случаев должен быть обязательным, например, при тяжелой или необычной патологии, при нарушении функции выделительных органов, при необходимости применять высокие дозы антибиотика и т. п. Подобный подход в жизни лечебных учреждений пока используется нечасто, но, по мере повышения требований к противомикробной терапии, он должен стать повседневной практикой. Во всяком случае, хотелось бы на это надеяться.

Далее представлены данные о содержании антибиотиков в крови после их введения в организм в разных дозах и различными путями. Следует подчеркнуть, что это усредненные данные, поскольку абсолютные цифры могут заметно отличаться даже при одинаковых условиях проведения антибиотикотерапии.

Если попытаться суммировать всю накопленную по этому вопросу информацию и допустить исключения, которые будут оговорены далее, то можно сделать определенные обобщения:

- максимальные концентрации антибиотиков в крови достигаются при их внутривенном введении; внутримышечное введение обеспечивает большую концентрацию, чем оральное (естественно, что речь идет об антибиотике, взятом в одинаковых дозах);
- после одномоментного (струйного) внутривенного введения очищение крови от антибиотика происходит быстрее, чем после внутримышечного;

- по мере увеличения дозы антибиотика до максимально допустимой происходит повышение его концентрации в крови (речь не идет о мегадозах пенициллинов);
- длительность поддержания высоких концентраций антибиотиков в крови, прежде всего, определяется функцией выделительных органов, для большинства антибиотиков — почек;
- при нормальной функции печени и, что более важно, почек антибиотики, введенные в допустимых для клинической практики дозах, в крови не накапливаются;
- концентрация антибиотиков в крови сразу же после внутривенного введения и после достижения максимума при внутримышечном и оральном введении с той или иной степенью скорости начинает снижаться, достигая в конце концов уровня, не имеющего терапевтической значимости; постоянный уровень концентраций, превышающий лечебный, может быть достигнут за счет повторных инъекций или продленного введения препарата (обычно внутривенно капельно);
- антибиотики циркулируют в крови в виде свободного вещества, в виде комплекса с белками сыворотки крови и в виде метаболитов: метаболиты могут быть как активными, так и не активными (не обладающими противомикробным действием);
- уровень белков крови, прежде всего альбуминов, влияет на концентрацию определенных антибиотиков (в активной форме) в крови, при гипопротеемии их содержание может оказаться достоверно большим.

Концентрация антимикробных препаратов в крови изучена в наибольшей степени. Эти материалы имеют значительный объем, и отразить их в одной книге невозможно и не нужно. Далее в качестве примеров приведены данные о содержании в крови ряда широко применяемых или новых интересных препаратов.

Пенициллины. Обширная группа наиболее часто применяемых в современной медицинской практике антибиотиков, включающая ряд препаратов, индивидуальных по многим свойствам, в том числе и фармакокинетическим. Создание их лечебных концентраций в крови (в зависимости от свойств и целевого назначения препаратов) может быть достигнуто при внутривенном и внутримышечном введении (бензилпенициллин, пиперациллин, мезлоциллин, карбенициллин); внутривенном, внутримышечном и оральном (оксациллин, ампициллин), только оральном (феноксиметилпенициллин, амоксициллин, диклоксациллин); только внутримышечном введении (бензатинбензилпенициллин). Такая градация связана с их свойствами. Например, карбенициллин плохо проникает через мем-

браны кишечной стенки в кровь, поэтому перорально не используется. Бензилпенициллин, в силу его инактивации в кислом желудочном содержимом, внутрь также не назначают, хотя его резорбция из кишечника в кровь возможна. В последнем пути введения, однако, нет надобности, поскольку кислотоустойчивый феноксиметилпенициллин вполне заменяет бензилпенициллин, а пенициллиназоустойчивые оксациллин и диклоксациллин по своим фармакокинетическим и противомикробным свойствам заменили ранее популярный метициллин, который тоже вводили только парентерально.

Определенная общность большинства пенициллинов по их фармакокинетическим свойствам (не касаясь бензатинбензилпенициллина) позволяет сделать некоторые обобщения:

- малая токсичность пенициллинов и, как следствие, возможность их введения в широком диапазоне доз от умеренных до значительных («мегадоз») определяют доступность варьирования таких концентраций антибиотиков в крови, какие диктуются клинической целесообразностью;
- все пенициллины сравнительно интенсивно выводятся из организма человека, что определяет быстрое снижение их концентраций в крови от значительных (после введения «мегадоз») до умеренных, субтерапевтических; это определяет необходимость повторного введения пенициллинов в течение суток;
- пенициллины при их повторном введении практически не накапливаются в организме, и их содержание в крови не увеличивается или увеличивается незначительно;
- с увеличением дозы пенициллинов их уровень в крови возрастает, однако при суточной дозе более 20–40 млн ЕД в сутки бензилпенициллина или максимальных доз пиперациллина и карбенициллина тенденция к дальнейшему увеличению концентраций этих антибиотиков в крови в значительной степени нивелируется;
- увеличение доз преимущественно влияет на максимальную концентрацию антибиотика в крови и значительно меньше на длительность пребывания его в этом субстрате;
- как внутривенное, так и внутримышечное введение антибиотиков пенициллиновой группы обеспечивает возможность создания их высокого содержания в крови; различие не является значительным, хотя могут отмечаться несколько большие максимальные концентрации после внутривенного введения и умеренное увеличение периода очищения крови после внутримышечного; наибольшие концентрации пенициллинов в крови после внутримышечного введения создаются в течение первого часа.

В качестве примера приведем концентрацию бензилпенициллина в крови при разных дозах и способах введения (табл. 3.1). Здесь и далее абсолютные значения концентраций антимикробных препаратов, длительно применяемых в клинической практике, приводятся на основании литературных данных и результатов собственных исследований автора совместно с коллегами по лаборатории химиотерапии Института антибиотиков в Санкт-Петербурге.

Таблица 3.1

Концентрации бензилпенициллина в сыворотке крови после парентерального введения [3, 5, 78]

Разовая доза, ЕД	Метод введения	Концентрация, ЕД/мл		
		максимальная	через 6–8 ч	через 12 ч
250 000	Внутримышечно	4–6	0,2	–
500 000	Внутримышечно	10–20	0,2	0,03
5 000 000	Внутримышечно	30–50	2–12	0,03–0,6
1 000 000	Внутривенно	20–30	0,2	0,03
5 000 000	Внутривенно	30–150	2–10	0,1
10 000 000	Внутривенно	50–300	5–20	1,0
10 000 000	Микроструйно в вену	300	5	До 1,0

Концентрации в крови бензатинбензилпенициллина малы. Это закономерно, поскольку его введение создает депо антибиотика в мышечной ткани, откуда постепенно происходит поступление в кровяное русло небольших количеств антибиотика. Сама доза препарата сравнительно невелика (она не превышает 2,4 млн ЕД), вводят его не чаще 1 раза в неделю. Этого достаточно, чтобы в течение всего времени между инъекциями в крови содержалось от 0,3 до 0,03 ЕД/мл антибиотика. Подобные количества приемлемы для подавления чувствительной микрофлоры (гемолитических стрептококков, части штаммов гонококка и т. п.).

Феноксиметилпенициллин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Это единственное преимущество антибиотика. Он оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что не позволяет применять его в дозах более 4–6 г/сут. Чаще феноксиметилпенициллин используют в средней терапевтической дозе для взрослого человека до 2 млн ЕД (по 300–500 тыс. ЕД 4–6 раз в день). Этого достаточно для создания в крови лечебных концентраций (табл. 3.2). Как видно из таблицы, оральное введение обычных доз позволяет поддерживать в крови сравнительно высокие концентрации антибиотика, необходимых для поддержания терапевтического уровня в тех случаях, когда инъекции бензилпенициллина проводят не чаще 2 раз в день (в поликлинической практике такие ситуации не редкость).

Таблица 3.2

Концентрации в сыворотке крови феноксиметилпенициллина [3, 5]

Доза, ЕД	Концентрация, ЕД/мл, через				
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч
100 000	0,1–0,4	0,1–0,2	0,1–0,2	0,1	–
200 000	0,4–0,8	0,3–0,8	0,2–0,4	0,2–0,4	0,1–0,2
300 000	0,4–4,0	0,8–4,0	–	0,2–0,4	0,1–0,4
500 000	2,0–5,0	1,0–4,0	0,4–0,8	0,3–0,8	0,1–0,5

Концентрации в крови пенициллиназоустойчивых пенициллинов представлены в табл. 3.3. Приведены усредненные данные по материалам ряда исследований, выполненных в середине XX века; для иллюстрации в основном рассматривается фармакокинетика двух наиболее часто используемых антибиотиков.

Варьируя дозы и путь введения, можно поддерживать в крови достаточные концентрации этой группы пенициллинов, но их необходимо вводить каждые 6–8 ч, чтобы уровень не снижался ниже терапевтического.

Таблица 3.3

Концентрация оксациллина и диклоксациллина в сыворотке крови [3, 5, 86]

Антибиотик	Доза (разовая), мг	Путь введения	Концентрация, мкг/мл, через					
			0,5 ч	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч
Оксациллин	250	Внутри-мышечно	–	2–4	2,1	Следы	Следы	–
	500	Внутри-мышечно	4–10	2–10	1–6	0,5–1,5	0,4–1,5	Следы
	1000	Внутри-мышечно	4–18	7–15	4–7	1–4	0,6–2	Следы – 0,7
	250	Внутрь	–	0,5–2,3	0,7–2,9	0,3	0–0,8	–
	500	Внутрь	0,5–15	1–13	0,4–6	1,5–2	Следы – 1,2	Следы
Диклоксациллин	1000	Внутрь	1–23	5–19	2,5–13	2–5	0,5–4	Следы – 0,3
	250	Внутрь	–	4–11	5–11	2,5–4	0,9–2,6	0,4–0,5
	500	Внутрь	–	9–19	11–19	7–9	3,5–5,5	0,8–2,2
Флюклоксациллин	1000	Внутрь	–	26	28	20	8	–
	500	Внутрь-венно	15–20	10	5–8	–	1	0,6

Ампициллин, один из наиболее применяемых в клинической практике антибиотиков, создает лечебные концентрации в крови при оральном и парентеральном введении. В табл. 3.4 обобщены многочисленные материалы, характеризующие его содержание в сыворотке крови. Подавляющее большинство исследований выполнено в середине XX века.

Таблица 3.4

Концентрация ампициллина в сыворотке крови [3, 5, 114]

Доза (разовая), мг	Путь введения	Концентрация, мкг/мл, через					
		0,5 ч	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч
500	Внутрь	0,3–0,9	1,2–2,6	1,8–3,8	1,2–3,3	0,7–1,9	0,1–0,6
1000	Внутрь	0,5–0,9	3–3,8	4,2–7	5	1,5–2	0,4–0,6
500	Внутримышечно	3–4,5	5–5,4	3–4,4	–	0,8–2	0,2
1000	Внутримышечно	8,5	9–9,5	5,6–8,9	–	1,8–5,6	0,6
500	Внутримышечно	13,8	9,7	5,4	–	1,2	0,2

Как видно из таблицы, возможно создание больших концентраций ампициллина в крови при его парентеральном введении, внутривенном и внутримышечном. Введение антибиотика внутрь позволяет получить заметно меньшие (хотя, несомненно, лечебные) концентрации. Последнее явилось причиной интенсивного поиска новых производных 6-АПК на основе ампициллина для орального введения с улучшенными фармакокинетическими свойствами, среди которых пивампициллин, амоксициллин и др. Амоксициллин получил наибольшее распространение. Его назначают по 250–500 мг 3 раза в день, при тяжелой патологии до 3,0 г в сутки. Концентрации амоксициллина в крови близки к концентрациям ампициллина или даже превышают их. Через 1–2 ч после введения орально 500 мг препарата они составляют 10–16 мкг/мл, через 6 ч – 4–6 мкг/мл, через 8 ч – 1–3 мкг/мл. При дозе 250 мкг концентрации в крови составляли соответственно 6–8 мкг/мл, 1–3 мкг/мл и 0,8–1,6 мкг/мл [58].

Пиперациллин, как антибиотик, обычно используемый для терапии инфекций, вызванных палочкой сине-зеленого гноя, чаще применяют в больших дозах – до 24 г в сутки, внутривенно или внутримышечно. На момент введения в крови создаются высокие концентрации препарата, превышающие 100 мкг/мл или близкие к этой величине (табл. 3.5). Однако, как это типично для пенициллинов, в дальнейшем содержание антибиотика в крови быстро снижается, и через 4–8 ч (в зависимости от дозы) пиперациллин в этом субстрате не обнаруживают. С увеличением дозы препарата до 6 г на введение концентрацию антибиотика в крови удастся существенно повысить. Но при дальнейшем увеличении количества вводимого пиперациллина этот рост уменьшается (что также типично для пенициллинов).

Таблица 3.5

Концентрация пиперациллина в сыворотке крови
[9, 36, 87, 115, 156]

Доза, г	Путь введения	Концентрация, мкг/мл, через						
		0,5 ч	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч
1	Внутривенно	30–35	14–17	4–5	<1	0	–	–
2	Внутривенно	–	30–60	15–20	5	2–4	–	–
4	Внутривенно	>500	9–150	40–50	30–35	10	4	–
6	Внутривенно	>500	110–150	60–80	40–50	15–16	5–7	0,5–1,5

На концентрацию пиперациллина в крови существенно влияет режим введения (струйно, капельно). При продолжительном внутривенном введении концентрации в крови ниже, в том числе в силу более интенсивного выведения препарата из организма больных.

Концентрации карбенициллина, другого антипсевдомонадного антибиотика, характеризуют данные, представленные в табл. 3.6.

Таблица 3.6

Концентрация карбенициллина в сыворотке крови [3, 5]

Доза (разовая), мг	Путь введения	Концентрация, мкг/мл, через					
		0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	5 ч	6 ч
250	Внутримышечно	5–6	8–9	5–6	1–2	–	Следы
500	Внутримышечно	12–14	15	11–13	1–2	–	Следы
1000	Внутривенно струйно	114–127	55–60	28–32	3–5	–	2–3

Цефалоспорины. Антибиотики этой группы вводят парентерально (цефалотин, цефазолин, цефотаксим и др.) и внутрь (цефалексин, цефаклор и др.). В свою очередь, различие между препаратами для парентерального введения определяются, в частности, их фармакокинетическими свойствами. По концентрации в крови они порой существенно различаются. В целом, цефалоспорины можно отнести к числу малотоксичных; это позволяет варьировать дозы препаратов в зависимости от клинической ситуации, почему их концентрации в крови в значительной степени определяются используемой дозой каждого из антибиотиков. Цефалоспорины по-разному выводятся почками. От этого зависит интервал между введениями препаратов в организм и, соответственно, поддержание их лечебных концентраций в крови. При нарушении функции почек содержание цефалоспоринов в крови заметно возрастает. Почка при их функциональной полноценности в полной мере обеспечивают очищение организма от антибиотика, почему по мере повторных введений цефалоспоринов их уровень в крови практически не увеличивается.

В табл. 3.7 представлены данные о концентрации в крови некоторых цефалоспоринов I поколения, вводимых парентерально.

Таблица 3.7

Концентрация парентерально вводимых цефалоспоринов в сыворотке крови [3, 5, 20, 48]

Антибиотик	Доза (разовая), мг	Путь введения	Концентрация, мкг/мл, через						
			0,5 ч	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч
Цефалотин	500	Внутримышечно	2–7	5–10	0,6–6	0,2–1,0	0–0,9	Следы	–
	1000	Внутримышечно	–	5–40	2,5–10	1–2	Следы – 3	0–0,6	–
	1000	Внутривенно	6–8	6,2	1,5	–	0,5	Следы	–
Цефазолин	500	Внутривенно	60–80	40–50	16–30	–	8–10	4–6	1–3
	1000	Внутривенно	100–140	60–85	40–50	25–35	20–25	6–8	2–3
	500	Внутримышечно	35–40	38–40	30–36	25	15–20	4–6	1–3

Как видно, цефалоспорины хорошо всасываются из мышечной ткани, быстро (в течение 30–60 мин) достигая максимальной концентрации в крови. Скорость очищения крови от этих антибиотиков существенно различается: быстрее выводится цефалотин, который уже через 4 ч находят в крови в концентрациях, меньших чем лечебные. Цефазолин создает больший уровень в крови как после внутримышечного, так и внутривенного введения и выводится медленнее. Через 6 ч после инъекции его содержание в сыворотке крови может быть близко к терапевтическому.

Специальное изучение возможности кумуляции цефалоспоринов (использовали цефалотин и ныне не применяемый цефалоридин, которые вводили в суточной дозе до 8,0 г) не выявило существенного возрастания концентраций. Отмечено только некоторое увеличение уровня антибиотиков в крови через 4–6 ч после инъекции, что не приводило к заметно большему максимальному содержанию цефалоспоринов в этом субстрате.

Среди первых цефалоспоринов для орального введения в нашей стране до сих пор часто применяют цефалексин. Антибиотик хорошо всасывается из кишечника, достигая наибольшей концентрации в течение первого или второго часа после приема. При дозе 500 мг через час в крови находят до 10–20 мкг/мл антибиотика, при дозе 1,0 г – от 20 до 40 мкг/мл, в течение последующих 6 ч содержание антибиотика в крови снижается до субтерапевтических значений (0,4–0,6 мкг/мл при дозе 500 мг и 0,7–1,3 при дозе 1 г) (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Концентрация в крови цефалоспоринов III–IV поколений
[9, 10, 24, 70, 91, 117]

Антибиотик	Путь введения	Доза, мг	Концентрация, мкг/мл, через					
			1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч
Цефотаксим	Внутримышечно	500	10–15	8–10	2–4	0,5–1	–	–
	Внутримышечно	500	15–20	20–35	15–30	10–20	10–20	10–15
Цефтазидим	Внутривенно	500	40–50	20–30	15–25	10–20	10–18	8–15
	Внутривенно	1000	30–50	15–20	6–10	4–6	1–2	0,2–0,4
	Внутримышечно	1000	30–40	15–25	8–12	4–6	1–2	0,2–0,5
Цефепим	Внутривенно	500	20–25	12–15	5–7	2–2,5	1	0,1–0,2
	Внутривенно	1000	45–50	26–28	11–12	4–6	2–2,5	0,5
Цефтибутен	Внутрь	9 мг/кг	–	10–17	8–12	0,8–3	–	0,2–0,4

В сегодняшней медицинской практике широко применяют цефалоспорины III поколения: цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим и др. Основанием для этого являются инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями (эшерихиями, энтеробактерами, палочками сине-зеленого гноя и др.). Цефалоспорины III поколения создают в крови концентрации, отличающиеся друг от друга (табл. 3.8). Поэтому цефотаксим вводят 3–4 раза в сутки, цефтазидим – 2–3; а цефтриаксон достаточно вводить 1 раз в день. Такое различие в концентрациях связано с особенностями выведения антибиотиков почками.

Цефалоспорины IV поколения (цефепим, цефпиром) обычно создают лечебные концентрации в течение 8 ч, но не более 12 ч. Оба антибиотика вводят парентерально, преимущественно выводятся почками и их содержание в крови зависит от функции этого органа.

Кроме упомянутого ранее цефалексина еще несколько цефалоспоринов вводят внутрь: цефаклор, цефуроксим аксетил, цефиксим, цефтибутен и др. Все они создают относительно небольшие концентрации в крови, все, кроме цефиксима, требуют повторного (не реже двух раз) введения в течение суток, чтобы сохранить лечебную концентрацию в крови. Цефиксим выводится медленнее; время его полувыведения превышает 3 ч. Поэтому для поддержания в крови необходимого уровня цефиксим может вводиться 1–2 раза в течение суток.

Азтреонам. Это единственный антибиотик-монобактам, нашедший клиническое применение. Его вводят парентерально (внутривенно и внутримышечно) в разовой дозе от 0,5 до 2 г 2–4 раза в сутки в зависимости от тяжести патологии. При внутримышечном введении концентрация азтреонама в крови достигает в течение первого

часа 30–50 мкг/мл, через 8 ч после инъекции она не превышает 1–2 мкг/мл. После внутривенного введения в дозе 1–2 г концентрация в крови через 30 мин достигает 100–150 мкг/мл, через 4 ч она не превышает 20 мкг/мл, а через 8 ч – 1–4 мкг/мл (в зависимости от дозы). Концентрация азтреонама в крови зависит от функции почек, поскольку с мочой выводится около 70 % введенного препарата.

Карбапенемы. Содержание в крови во многом определяет индивидуальные свойства антибиотиков этой группы (табл. 3.9). Имипенем быстро гидролизует в почках дигидропептидазой щеточной каемки проксимального отдела канальцев. Поэтому его, как правило, используют с ингибитором фермента (циластатином). В табл. 3.9 приведены концентрации имипенема, введенного в сочетании с циластатином. Тем не менее антибиотик быстро выводится почками (более 70 %), и через 6 ч его концентрация в крови мала или он отсутствует. Следует заметить, что достоверные коррективы в фармакокинетику имипенема может внести режим введения [135]. Существует мнение, что его продолжительное введение лучше струйного, и это может сократить количество введений в течение суток.

Таблица 3.9

Концентрация карбапенемов в крови [40, 55, 64, 74, 98, 111, 112]

Антибиотик	Доза, г	Путь введения	Концентрация, мкг/мл, через						
			0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч
Имипенем	1	Внутривенно	20–47	10–18	7–10	2–8	1–2	–	–
Меропенем	1	Внутривенно	28–47	15–27	8–18	2–8	0,5–4	–	–
Эртапенем	1	Внутривенно	150–300	110–160	80–100	40–60	30–40	12–25	6–8

Меропенем устойчив к действию почечного фермента, но его содержание в крови близко к содержанию сочетания имипенема с циластатином. Значительно большие концентрации в крови создает эртапенем. Его клинически значимые количества обнаруживают в крови более 12 ч. Это определило возможность введения эртапенема один раз в сутки, в то время как меропенем рекомендуют вводить 3 раза, а имипенем – 3–4 раза. На концентрацию карбапенемов в крови существенно влияет режим введения – капельно (длительно) или струйно. В первом случае концентрации могут быть в 2–6 раз меньше.

Аминогликозиды. Концентрации антибиотиков аминогликозидной группы в крови имеют значение для оценки возможности лечебного эффекта, и в не меньшей степени с ними считаются как с критерием профилактики повреждающего действия аминоглико-

зидов на органы слуха и почки. Пожалуй, ни для одной другой группы антибиотиков исследователи так не стремились установить порог «безопасной» концентрации в крови, как для аминогликозидов. При всей условности и относительности, уровень аминогликозидов в крови достаточно информативен, чтобы, ориентируясь на него, корректировать антибиотикотерапию, что особенно необходимо при нарушении функции выделительных органов (главным образом, почек).

Антибиотики аминогликозиды, как было показано выше, включают ряд препаратов, различных и по срокам внедрения в клиническую практику, и по противомикробным свойствам. Фармакокинетические характеристики группы, представленной далее, во многом совпадают, и это дает возможность сделать определенные обобщения:

- все аминогликозиды не всасываются из желудочно-кишечного тракта или всасываются в очень ограниченном количестве, поэтому для достижения терапевтического уровня антибиотиков в крови введение их внутрь нецелесообразно;
- все аминогликозиды быстро и практически полностью проникают из мышечной ткани в кровь, поэтому внутримышечное введение является общепринятым (что не исключает возможность внутривенного введения в необходимых случаях);
- антибиотики этой группы интенсивно выводятся почками, что определяет необходимость учитывать экскреторную функцию почек для обеспечения безопасного уровня аминогликозидов в крови;
- концентрация препаратов в крови возрастает по мере увеличения дозы;
- при использовании принятых доз аминогликозидов (а они строго лимитированы) антибиотики в крови не накапливаются;
- быстрое внутривенное введение аминогликозидов позволяет получить большую максимальную концентрацию их в крови, которая бывает кратковременной; медленное внутривенное введение не создает в крови существенно больших концентраций, чем те, которые наблюдаются при внутримышечном введении.

Далее приведены концентрации в крови некоторых аминогликозидов. Они отражают закономерности, типичные для всех антибиотиков этой группы.

Канамицин. Антибиотик обычно вводят внутримышечно, значительно реже внутривенно. Хорошо всасываясь из мышечной ткани, канамицин уже в течение первого часа создает максимальные концентрации в крови, после чего его уровень в течение 6–8 ч снижается до низких (субтерапевтических) количеств. Следы антибиотика можно обнаружить в крови через 12 ч после инъекции (табл. 3.10).

Концентрация канамицина в сыворотке крови [3, 5]

Доза, мг	Путь введения	Концентрация, мкг/мл, через						
		1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч
250	Внутримышечно	5–20	4–20	4–12	2–10	2–7	1–2	–
500	Внутримышечно	10–30	8–25	5–15	5–12	3–12	2–8	1–2
1000	Внутримышечно	20–50	20–60	8–25	8–22	5–15	5–8	1–2
250	Внутривенно	10–20	–	12	–	5–6	2	–
500	Внутривенно	25	20	–	8	5	2	–

В течение первых минут после внутривенной (струйной) инъекции канамицина концентрация антибиотика в крови может достигнуть 60–100 мкг/мл. Возникает опасность для органа слуха, поскольку обмен между двумя средами – кровью и внутриушной жидкостью не является пропорциональным.

По мере повторных введений антибиотика в установленных дозах кумуляции препарата в крови не происходит. Канамицин хорошо всасывается из плевральной и брюшной полостей; его концентрации в крови в этих случаях приближаются к тем, которые наблюдаются после внутримышечного введения.

Гентамицин. Антибиотик обычно вводят внутримышечно; достаточно часто прибегают к внутривенному введению. Разовая доза препарата у различных исследователей варьирует в широких пределах. Наиболее часто используют дозу до 2 мг/кг, которую вводят 2–3 раза в день; однако некоторые авторы при тяжелой патологии считают допустимым увеличить разовую дозу в 2–3 раза, но не более 6 мг/кг в сутки. Данные о концентрации гентамицина в крови после парентерального введения обобщены в табл. 3.11.

Таблица 3.11

Концентрация гентамицина в сыворотке крови [3, 5, 50, 94]

Доза, мг/кг	Путь введения	Концентрация, мкг/мл, через						
		0,5 ч	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч
0,8	Внутримышечно	4–5	1,8–7	1,0–6,0	–	1,5–3,0	0,7–2,0	0,4–1,9
1,6	Внутримышечно	6–8	7–8	5,5–6,0	–	3,0–3,5	1,5–2,1	1,2
3,2	Внутримышечно	–	12–16	8–10	–	4–7	2–3	1,6–2,0
4,8	Внутримышечно	10–12	10–15	10–12	–	5–7	2–4	–
1,2	Внутривенно	7,5–8	5,5–6,5	3,5–4	3,0–3,5	2,5–3	2,2	1,2–1,5

Вопрос о режиме введения гентамицина и сегодня является предметом дискуссии. Достаточно много сторонников у однократного суточного введения (в том числе внутривенного). Авторы полагают, что опасность развития типичных для аминогликозидов ослож-

нений (ототоксичность, нефротоксичность) невелика, а воздействие на возбудителя оптимизируется. Свои аргументы есть и у сторонников традиционного режима введения гентамицина — трехразового или, если в этом есть надобность, двухразового. Одним из результатов исследований, говорящих в пользу «традиционалистов», является демонстрация того, что при одноразовом внутривенном введении гентамицина в дозе 7 мг/кг максимальная концентрация достигает опасного уровня — 40 мкг/мл, и требуется 2 ч, чтобы она достигла благополучных значений, около 10 мкг/мл. В параллельных исследованиях при введении гентамицина в дозе 2 мг/кг наибольшая концентрация составила 10 мкг/мл, через 2 ч — 4 мкг/мл. Высокие показатели наибольшей концентрации аминогликозидов в крови считаются важным условием их потенциальной ототоксичности и нефротоксичности, поскольку, как утверждают, именно этот фактор способствует депонированию аминогликозидов в органах-мишенях.

Стрептомицин. Этот антибиотик преимущественно вводят внутримышечно. Характеристика концентраций стрептомицина в сыворотке крови после внутримышечного введения представлена в табл. 3.12.

Таблица 3.12

Концентрация стрептомицина в сыворотке крови после внутримышечного введения [3, 5]

Доза (разовая), мг	Концентрация, мкг/мл, через				
	1–2 ч	3–4 ч	5–7 ч	8–10 ч	11–12 ч
500	20–30	9–15	5–8	3–5	2–3
1000	30–40	15–27	5–22	7–18	5–10
1500	35–60	18–35	8–22	6–15	5–10

Амикацин. Антибиотик вводят внутримышечно (чаще) или внутривенно в суточной дозе 15–20 мг/кг 2–3 инъекциями. Допустимо однократное введение. Амикацин хорошо всасывается из мышечной ткани и создает в крови концентрации, близкие к тем, что получают при внутривенном введении (табл. 3.13).

Концентрации в крови тобрамицина и гентамицина во многом сходны (так же, как и дозы обоих препаратов).

Таблица 3.13

Концентрация амикацина в крови [3, 5, 153]

Доза (разовая), мг/кг	Путь введения	Концентрация, мкг/мл, через					
		1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч
7,5	Внутривенно	18–20	10–12	4–6	2–3	1–2	Следы
7,5	Внутримышечно	18–21	15–16	10–12	4–6	2–3	0,5–1
15	Внутримышечно	20–30	16–18	10–14	6–8	4–5	1–4

Хлорамфеникол (левомицетин). Антибиотик вводят орально (для этого используют основание левомицетина) или парентерально — внутривенно и внутримышечно, с этой целью применяют водорастворимую соль (сукцинат, сукцинат натрия). Хлорамфеникол относится к числу тех немногих препаратов, оральное введение которых обеспечивает такую же концентрацию в крови, что и парентеральное. Различие заключается в том, что после введения внутрь максимальное содержание в крови отмечают через 2–3 ч (по некоторым данным, даже через 3–4 ч), а после парентерального введения — в течение первого часа. Кроме того, после внутривенного и внутримышечного введения его концентрация в крови уменьшается быстрее, чем после орального.

При разовой дозе 500 мг наибольшее содержание в крови составляет 2–5 мкг/мл, при дозе 1,0 г — 8–10 мкг/мл, при дозе 2,0 г (ее обычно используют при назначении парентерально вводимого водорастворимого левомицетина) — до 20–25 мкг/мл. Повторные введения антибиотика 4 раза в сутки на максимальную концентрацию его в крови не влияют. Левомицетин, введенный внутривенно или внутримышечно, через 6 ч в крови не обнаруживается или обнаруживается в очень небольших количествах (не более 2,5 мкг/мл). Оральный путь введения обеспечивает поддержание лечебной концентрации в течение 6 ч (до 1–2 мкг/мл при дозе 500 мг и до 5–7 мкг/мл при дозе 1,0 г).

Линкозамиды. Клиндамицин и линкомицин вводят перорально, внутримышечно и внутривенно. Наибольшие концентрации в крови обеспечивают парентеральные пути введения, особенно внутривенный. Линкозамиды сравнительно медленно выводятся из организма. При оральном введении их лечебные концентрации в крови сохраняются в течение 8 ч, при парентеральном — в течение 12 ч. Хотя даже через 12 ч после приема или инъекции антибиотиков в отдельных случаях можно отметить в крови сравнительно большие их количества. Значительного повышения концентрации при 3–4-разовом введении не отмечают.

Характеристика содержания линкозамидов в крови при разных способах введения в организм дана в табл. 3.14.

Линезолид. Концентрация в крови первого и пока единственного препарата оксазалидиноновой группы, линезолида, явилась важной отправной точкой для оценки его терапевтического действия, повреждающего потенциала и для установления критериев чувствительности к нему грамположительных кокков.

Найдено, что оптимальная доза линезолида составляет 600 мг, суточная — 1,2 г, и что вводить его следует или внутривенно, или

Таблица 3.14

Концентрация линкозамидов в сыворотке крови [3, 5]

Антибиотик	Доза (разовая), мг	Путь введения	Концентрация в мкг/мл, через					
			1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч
Линкомицин	500	Перорально	–	2,5–5	2,0–3,5	1,0–2,5	1,0–1,8	0,3–1,0
	1000	Перорально	–	2,5–10	1–4	1–3	1–3	0,3–1,8
	200	Внутримышечно	3,8	3,8	1,2–3,5	1,2–2,5	1,1–2	0,6
	600	Внутримышечно	8–25	2–3	7–18	–	2,5–6	1,5–2
Клиндамицин	300	Перорально	3–5	4–6	1–4	1–3	0,5–1	0,5–0,8
	500	Перорально	4–7	5–8	3–5	2–4	1–2	0,5–1,5
	600	Внутримышечно	8–11	8–10	5–7	2–5	1–2	1–2

перорально. Во избежание раздражающего действия препарата на вену линезолид вводят капельно не менее 20 и не более 60 мин. Это определенным образом изменяет его концентрацию в крови, но не настолько существенно, чтобы влиять на эффективность антибиотика. Обычно при внутривенном введении концентрация не превышает 20–22 мкг/мл в течение первых 30 мин, а затем она медленно снижается, оставаясь клинически значимой не менее 8 ч. Линезолид, введенный перорально, хорошо всасывается из кишечника; через 1,5–2 ч концентрация в крови достигает максимальных значений, а затем, тоже медленно, в течение 8–12 ч, происходит очищение крови от препарата. В табл. 3.15 представлены результаты определения концентраций линезолида в крови человека при обоих путях введения в организм. При всех колебаниях, связанных с продолжительностью капельного введения, с массой тела больного, приемом пищи, состоянием экскреторных органов, показатели содержания линезолида в крови следует признать однотипными.

Таблица 3.15

Концентрации линезолида в крови человека [22, 66, 104, 158]

Доза, мг	Путь введения	Концентрация в крови, мкг/мл, через						
		0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч
600	Внутривенно	16–22	12–18	8–16	8–12	5–7	2–6	1–4
600	Перорально	–	10–16	11–15	8–10	6–8	1–8	0,5–3

Макролиды. Как уже отмечалось, антибиотики группы противобактериальных макролидов по своей химической структуре имеют определенные различия. Напомним, что есть 14-членные, 15- и 16-членные макролиды, а также кетолиды. Последние (кетолиды),

а также 15-членный азитромицин структурно заметно отличаются от других представителей группы. Это наложило отпечаток и на концентрацию макролидов в крови. В мировой клинической практике применяют почти все названные ранее макролиды, но наиболее интенсивно используют самый первый, экономически самый доступный — эритромицин, его полусинтетическое производное — кларитромицин, азитромицин; наконец, все большее внимание клиницистов привлекают кетолиды — телитромицин, первый и, пока, единственно реально применяемый кетолид.

Эритромицин вводят внутрь (эритромицин основание) или внутривенно (водорастворимая соль). После парентерального введения максимальная концентрация в крови в 2–3 раза больше, чем после приема внутрь, однако очищение в первом случае происходит заметно быстрее. Повторное введение антибиотика в дозе 250–500 мг каждые 6 ч не приводит к заметному увеличению концентрации эритромицина в крови, которая, как правило, не превышает 1–3 мкг/мл (табл. 3.16).

Таблица 3.16

Концентрация эритромицина в сыворотке крови [3, 5]

Доза (разовая), мг	Путь введения	Концентрация, мкг/мл, через						
		1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч
250–300	Перорально	0–1,2	0,2–2	0,15–2,5	0,3–2,0	0,16–2	0–0,2	Следы
500	Перорально	0,2–5	1–7	1–8	0,6–4	0,3–2	0,3–1,5	Следы
250	Внутривенно	1–4	–	0,6–1	–	Следы	–	–

Азитромицин вводят больным внутрь или внутривенно в дозах от 250 мг до 1 г. Делались попытки парентерально вводить и большие дозы. В отличие от эритромицина, азитромицин достаточно вводить один раз в сутки и лишь в особых случаях два раза в сутки, чтобы обеспечить его лечебные концентрации в крови и других биосубстратах. Период полувыведения азитромицина (время уменьшения концентрации в крови в 2 раза в так называемой бета-фазе) составляет 12 ч и более, у эритромицина — 1,4–2,0 ч, а у кларитромицина 5–7 ч. Азитромицин хорошо всасывается из кишечника и создает в крови концентрации, длительно почти не меняющиеся («монотонные»). В табл. 3.17 суммированы данные о концентрациях азитромицина в крови при двух способах введения.

Данные о концентрации в крови кларитромицина переменны. Тем не менее они в целом адекватны тем, что известны для других макролидов. При дозе 250 мг в крови максимальная концентрация достигается через 2–3 ч и составляет 0,8–1 мкг/мл, затем она постепенно уменьшается, через 8–12 ч обнаруживают 0,1–0,2 мкг/мл

Таблица 3.17

Концентрация азитромицина в крови [14, 15, 26, 73, 93]

Доза, мг	Путь введения	Концентрация, мкг/мл, через						
		до 1 ч	1–2 ч	3–4 ч	5–6 ч	7–8 ч	12 ч	24 ч
500	Перорально	–	0,3–0,34	0,2–0,3	0,1–0,2	0,1–0,15	0,1–0,15	0,05
2000	Перорально	–	0,4	0,6–0,8	0,6	0,4	0,3	0,1–0,15
500	Внутривенно	3,0	2–1	0,3–0,4	0,2–0,3	–	0,1	0,05

антибиотика. При введении 500 мг концентрации через час колеблются в пределах 0,6–0,8 мкг/мл, через 2 ч – 1,0–1,5 мкг/мл, через 4 ч достигает 2 мкг/мл (1,1–2,1 мкг/мл), через 6 ч – 1–1,4 мкг/мл, через 8–12 ч – 0,6–0,8 мкг/мл.

Содержание в крови телитромицина, первого антибиотика кетолида, также напоминает динамику концентраций других макролидов. Наибольшие количества антибиотика в крови после приема 800 мг находят через 2 ч, затем происходит постепенное очищение крови, которое продолжается около суток. В табл. 3.18 суммированы некоторые из опубликованных данных о концентрациях телитромицина в крови.

Таблица 3.18

Концентрация телитромицина в крови [62, 77, 108]

Доза, мг	Путь введения	Концентрация, мкг/мл, через							
		1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч	48 ч
800	Внутрь	0,2–0,3	0,3–1,8	1–1,2	0,6–0,8	0,3–0,8	0,2–0,8	0,05–0,15	0,03–<0,03
600	Внутрь	–	0,3–0,8	–	–	–	0,2–0,7	0,03	–

Тетрациклины. Эта группа включает значительное число препаратов биосинтетической природы и полученных на их основе производных. Все они сравнительно мало отличаются друг от друга по противомикробным свойствам и токсичности, однако различны по фармакокинетическим свойствам. Из тех антибиотиков группы тетрациклина, которые до сегодняшнего дня остаются в практике здравоохранения и чья концентрация в крови во многом характеризует их лечебные возможности, следует назвать тетрациклин, доксициклин, миноциклин. Кроме того, к этой же группе антибиотиков можно отнести тигециклин, производное миноциклина. Тетрациклин вводят внутрь и используют в лекарственных формах для местного применения. Остальные вводят внутрь или внутривенно (доксициклин, миноциклин).

Анализируя многочисленные данные о содержании тетрациклинов в крови, следует отметить следующие общие черты:

- доксициклин, принимаемый перорально, значительно превосходит другие тетрациклины по созданию и поддержанию в крови лечебных концентраций;
- парентеральное введение тетрациклинов (внутривенное) при равенстве доз обеспечивает в 2–3 раза большую концентрацию их в крови, чем введение внутрь;
- при многократном повторном введении тетрациклинов в организм наблюдается тенденция к повышению содержания антибиотиков в крови; она становится опасной, если используют предельно допустимые дозы (особенно суточные), парентеральный путь введения в этом отношении более опасен.

В табл. 3.19 приведены некоторые данные о содержании антибиотиков группы тетрациклина в крови.

Таблица 3.19

Концентрация тетрациклинов в сыворотке крови [3, 5, 78]

Препарат	Разовая доза, мг	Путь введения	Концентрация, мкг/ЕД в мл, через						
			0,5 ч	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч
Тетрациклин	200–250	Перорально	–	0,3–1,0	0,2–1,8	0,2–1,2	0,1–1	0,1–0,6	Следы – 0,4
	500	Перорально	–	1–2	1–2	0,8–2,1	0,3–1,7	0,3–1,3	0,1–0,6
	1000	Перорально	–	1–3	1–3,2	0,8–3,5	0,5–2,5	0,5–2,0	0,3–2
Доксициклин	100	Перорально	–	0,9–1,7	1,4–1,6	1–1,2	1–1,2	1	0,6–0,8
	200	Перорально	–	1,5–2,5	2–4	2–4	2–2,5	1,8–2	1,6–2
	100	Внутривенно	2,3	1,8	–	–	1,1	–	0,6
	200	Внутривенно	7,2	5,4	–	–	3,3	–	1,4

Тигециклин вводят внутривенно в первой («нагрузочной») дозе 100 мг, далее каждые 12 ч по 50 мг или по 100 мг 1 раз в день. Как это характерно для всех тетрациклинов (кроме доксициклина) при такой дозе в крови создается небольшая концентрация антибиотика, которая длительно поддерживается на одном уровне: первые 6 ч 0,15–0,25 мкг/мл, через 8–12 ч 0,1–0,15 мкг/мл, через сутки – менее 0,1 мкг/мл [109, 110, 159].

Рифампицин. Применение этого антибиотика при туберкулезе определило особенности его использования: длительный курс, ограниченное число введений не только в течение суток, но и (у ряда авторов) в течение недели. Подобная возможность возникла благодаря особенностям фармакокинетики рифампицина, который после его приема длительно сохраняется в крови в лечебных концентрациях. Антибиотик отличают два важных свойства: он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и медленно выводится (т. е. очищение крови от рифампицина растянуто во времени). Полагают, кроме того, что, попадая вместе с желчью в просвет кишечника (ри-

фампицин выводится преимущественно печенью), метаболит рифампицина, сохранивший противомикробные свойства, и не измененный рифампицин всасываются в кишечнике, тем самым способствуя поддержанию его лечебного уровня в крови.

По мере повторных введений концентрация рифампицина в крови может возрастать; чаще этот эффект наблюдают при введении препарата в суточной дозе не менее 600 мг. Однако это отмечено не всеми исследователями.

Данные о содержании рифампицина в крови человека приведены в табл. 3.20.

Таблица 3.20

Концентрация рифампицина в сыворотке крови после перорального приема [5, 67, 103, 126]

Доза разовая, мг	Концентрация, мкг/мл, через						
	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч	24 ч
150	1,5–1,8	1,6–1,9	0,8–1,3	0,4–0,8	0,4	0,2	–
300	2,9–3,2	3,6–4,4	2,8–3,4	2,2–3	1,4–1,5	0,5–1	0,1–0,8
450	3–5,5	5–6,5	4,4–5,9	3,2–4	2,4–3,7	1,0–2	0,1–1
600	8,5–9,2	9,2–14	7–8,6	3,5–8	3,0–4,0	1,8–2,1	0,2–1
900	–	17,8	17,5	9–10,5	8,0–9,0	5,9	0,5–1,6

Ванкомицин. Антибиотик при его введении внутрь плохо всасывается и поэтому не создает в крови терапевтически значимых концентраций. Основной путь его введения внутривенный. Поскольку ванкомицин может вызвать флебит, безопасный режим его введения — пролонгированный, капельный. Процедура продолжается от 30 мин до часа, а некоторые авторы предпочитают вводить антибиотик в течение 2 ч. Все это влияет на содержание ванкомицина в крови (табл. 3.21).

Таблица 3.21

Концентрация ванкомицина в крови при внутривенном введении [13, 38, 47, 127]

Доза, мг	Концентрация, мкг/мл, через						
	1–2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч	24 ч	48 ч
500	6–12	3–6	2–6	1–3	0,5–2	0,5–1	–
1000	20–40	10–40	5–30	5–15	3–10	2–4	0,5–1,0

Фторхинолоны. Сегодня это обширная группа противомикробных препаратов синтетической природы, близких по структуре к хинолонам (налидиксовая кислота и др.), но весьма отличных от них и по противомикробному действию, и по фармакокинетике. Фторхинолоны оказались очень «удобными» для их химической

трансформации с приданием им новых свойств и фармакокинетика «старых» фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин и др.) заметно отличается от фармакокинетики тех препаратов, что появились позже (левофлоксацин, моксифлоксацин, trovафлоксацин и др.). Группа немецких исследователей изучила концентрацию в крови здоровых добровольцев шести препаратов этой группы, искусственно поставив их в «равные условия» — все волонтеры получали перорально одинаковую дозу (200 мг), хотя по существующим рекомендациям больным фторхинолоны вводят в разных дозах (от 200 мг до 600 мг). Сравнение, в частности, вели по двум критериям — максимальная концентрация в крови и продолжительность очищения крови от препарата. Наибольшие концентрации были получены при введении левофлоксацина, далее практически совпали результаты при определении концентраций в крови моксифлоксацина и trovафлоксацина, затем шли гатифлоксацин, грепафлоксацин и цiproфлоксацин.

Следует отметить, что эти результаты не очень отличались от полученных при определении концентраций в крови фторхинолонов, введенных в принятых дозах (см. табл. 3.22). «Новые» фторхинолоны создают большую концентрацию в крови, они медленнее выводятся и поддерживают терапевтически значимые концентрации в крови более 12 ч, что не свойственно препаратам, введенным в клиническую практику ранее. Поэтому такие наиболее популярные препараты, как цiproфлоксацин и офлоксацин, вводят 2 раза в сутки, в то время как левофлоксацин, моксифлоксацин и некоторые другие — 1 раз в сутки (орально и парентерально).

Пол и возраст влияют на фармакокинетiku фторхинолонов в той степени, в какой почки справляются с их выведением [41].

В последние годы серьезное внимание привлек даптомицин как резервный антибиотик для терапии стафилококковых и энтерококковых инфекций. Даптомицин вводят внутривенно. Фармакокинетика препарата изучена в широком диапазоне доз — от 4 до 12 мг/кг. В крови он обнаружен в концентрациях от 100 мкг/мл сразу после введения до 10 мкг/мл через сутки перед очередным введением [19, 119].

Фармакокинетика противогрибных препаратов имеет ряд особенностей, которые связаны с химической природой этих соединений, а в ряде случаев и с трудностями методического характера, которые возникают при выявлении активной молекулы лекарства в биосубстратах (в том числе и в крови). Последнее особенно присуще амфотерицину В. Хотя этот антибиотик применяют в клинической практике почти полвека, четкого представления о том, что

Концентрация фторхинолонов в крови
[6, 33, 39, 41, 52, 63, 96, 143]

Препарат	Доза, мг	Путь введения	Концентрация, мкг/мл, через										
			0,5-1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч	12 ч	24 ч	48 ч		
Ципрофлоксацин	250	Внутривенно	1,2-1,6	0,8-1,0	0,6-0,9	0,5-0,6	0,4	0,1	-	-	-	-	-
Ципрофлоксацин	250	Внутрь	0,7-0,9	1,2-1,4	0,6-0,8	0,6-0,8	0,4-0,5	0,2	-	-	-	-	-
Моксифлоксацин	400	Внутривенно	4,5-5,0	2,8-3,2	-	1,7-2,0	-	1,1-1,4	0,7-0,9	0,2	-	-	-
Моксифлоксацин	400	Внутрь	1,7-2,0	2,8-3,2	-	3,0-3,3	2,3-2,5	1,9-2,1	1,4-1,6	0,6-0,9	-	-	-
Тровафлоксацин	200	Внутривенно	2,6-2,9	2,0-2,3	2,0-2,2	1,8-2,0	1,1-1,4	0,9-1,2	0,8-0,9	0,2-0,4	0,1	-	-
Тровафлоксацин	200	Внутрь	1,8-2,1	1,7-2,0	1,5-1,8	1,4-1,7	1,1-1,5	0,9-1,2	0,6-1,0	0,2-0,3	0,1	-	-
Гатифлоксацин	400	Внутрь	2,5-4	2,5-3,8	2,2-3,0	2-2,5	1,8-2,5	1,8-2,2	1-1,3	0,4-0,7	0,1	-	-
Левифлоксацин	500	Внутривенно	6,5-8	4-5,5	-	2,5-3,5	2-2,8	1,8-2,5	1,5-2,2	0,3-0,6	-	-	-
Левифлоксацин	750	Внутривенно	10-12	7,5-8	-	6-8	4-8	-	3-4,5	0,6-1,0	-	-	-
Левифлоксацин	500	Внутрь	2-6	4-6	-	3-4	2-3	-	1,5-2	0,2-0,4	-	-	-

происходит с ним в организме человека, нет до сих пор. Фармакокинетика амфотерицина В и его «иммобилизованных» лекарственных форм изучали многократно [3, 5, 17, 18, 163]. Многочисленные исследования были выполнены отечественными специалистами в Санкт-Петербургском (Ленинградском) институте антибиотиков и ферментов медицинского назначения, в том числе и с участием автора (И. К. Лагерт, Л. И. Фатеева, И. Ф. Веткина и др.). Амфотерицин В на дезоксихолате, который используют как солубилизатор, после внутривенного введения создает в крови концентрации не более 2-3 мкг/мл, а обычно около 1 мкг/мл и менее. Затем происходит очень медленное очищение организма от антибиотика, и его следовые количества можно обнаружить в крови несколько суток и даже дольше. Последнее, вероятнее всего, связано со способностью амфотерицина В связываться тканями. С помощью органических растворителей и буферных растворов его достаточно большие количества можно извлечь из ряда органов, в том числе клеток крови. Видимо, эта связь не является достаточно прочной и высвобождение амфотерицина В, причем сохранившего противогрибную активность, происходит перманентно. Это и удается уловить при определении антибиотика в крови через много суток после введения. Насколько связанный амфотерицин В может иметь значение для воздействия на возбудителя, не установлено до сих пор, существующие немногочисленные суждения на этот счет скорее лежат в области предположений.

Азольные соединения (имидазолы, триазолы) создают в крови относительно небольшие концентрации препаратов. Максимальная концентрация флюконазола не превышает 2-3 мкг/мл, концентрации итраконазола, пасоконазола, вориконазола достигают 2 мкг/мл, а обычно – 1 мкг/мл. Верно, следует отметить, что индивидуальные колебания концентраций азолов у отдельных больных очень велики. Имея опыт определения активности этих соединений, автор склонен объяснить подобный разброс не только особенностями обследованных, но и несовершенством методик определения (при малых концентрациях азолов ошибки в абсолютных цифрах достигают 100 % и даже более). Небольшие концентрации флюконазола, вориконазола, итраконазола (0,1-0,3 мкг/мл) сохраняются в крови более 12 ч [11, 27, 79, 82, 136].

Концентрации в крови каспофунгина после его внутривенного введения здоровым и больным людям в зависимости от дозы колеблются в пределах от 1,5-2 мкг/мл (при дозе 15 мг), до 17-18 мкг/мл (при дозе 70 мг) в течение первого часа и сохраняются соответственно в концентрациях от 0,3 до 3 мкг/мл через 12 ч после введения [114, 145]. Фармакокинетика микафунгина оказалась сходной. В крови его наибольшая концентрация в среднем была около

16 мкг/мл через 1–2 ч после приема 150 мг антибиотика; затем шло постепенное снижение содержания его в крови, но еще через 12 ч находили 6–8 мкг/мл микафунгина [79].

3.2. Концентрация антимикробных препаратов в тканях организма. Проникновение через гистогематические барьеры

Как подчеркивалось выше, концентрация антибиотиков в крови, т. е. в основном транспортном средстве для лекарственных соединений, является важной отправной точкой для суждения о перспективности антибиотика, о чувствительности к нему возбудителя, об опасности повреждающего действия. Но микроб, возбудитель заболевания, в значительной части клинических ситуаций вегетирует не в крови, а в тканях. От того, способен ли антибиотик из крови проникнуть в пораженные ткани, а если способен, то в каких количествах, и как долго он будет оставаться в этих тканях, зависит его лечебный потенциал при патологии определенной локализации. Вот почему концентрация антимикробных препаратов в биосубстратах, в конкретных жидкостях и тканях организма, всегда интересовала и сегодня интересует исследователей. Ведь за этим стоит истинное понимание того, почему антибиотик лечит (или не лечит) ту или иную инфекцию, хотя проникновение антибиотика в ткани это не единственное объяснение, которое можно дать ответ на такой сложный вопрос.

Число исследований, посвященных этой проблеме, велико. Однако необходимо сразу подчеркнуть, что информация носит достаточно «пестрый» характер. И это вполне объяснимо. В отличие от возможности изучения концентрации антибиотиков в крови, динамичное, повторное исследование содержания антимикробного препарата в тех или иных тканях организма невозможно. Речь может идти лишь о содержании антибиотика в образцах, которые получают при оперативном пособии или биопсии (последнее, естественно, только при условии, если она необходима для диагностики). Полезную информацию дают экспериментальные исследования, но видовые особенности фармакокинетики хорошо известны, поэтому к данным, полученным на лабораторных животных, относятся как к ориентировочным. Достаточно часто прибегают к суждению о проникновении антибиотика в тот или иной орган, в ту или иную ткань по содержанию его в экскретах, например, о проникновении антибиотика в легкие судят по концентрации в мокроте и по количеству препарата в промывных водах бронхов. Количество антибиоти-

ка в моче позволяет косвенно судить о его концентрации в почках. Искусственный волдырь дает возможность изучить содержание препарата в коже и мягких тканях. Все это (и не только) систематически используют для изучения концентрации антибиотика в тканях организма. Понятно, что полученные результаты носят на себе печать условности. Есть и еще одно важное обстоятельство, с которым необходимо считаться. Уже подчеркивалось, что патология зачастую существенно меняет проникновение антибиотика через гистогематические барьеры. Иногда она приводит к позитивному результату. Например, воспаление мозговых оболочек, вызванное бактериями, способствует проникновению антибиотиков (особенно бета-лактамов) через гематоэнцефалический барьер. В результате бензилпенициллин, отличающийся не лучшими фармакокинетическими характеристиками, становится одним из основных препаратов для терапии менингококкового или (наряду с ампициллином) пневмококкового процесса. Но значительно чаще патологические изменения в тканях ведут к снижению в них концентраций препаратов. Любое ограничение гемодинамики, секвестрация тканей, тромбозы и эмболии и т. п. ограничивают проникновение антимикробных соединений в ткани. Хотя это, с одной стороны, хорошо известно, но все же данная проблема у человека (по понятным причинам) изучена мало. Вопрос о фармакокинетике при различных патологических состояниях обсуждается ниже. Упомянем лишь несколько из хорошо изученных клинических ситуаций, когда инфекционные поражения приводят к нарушениям проникновения антимикробных препаратов в место вегетации микроба: остеомиелит, особенно при секвестрации костного фрагмента, поражения мягких тканей, периодонтит и одонит, инфекция сердечных клапанов, гранулематозные инфекции, гематомы, инфекции глаза (эндофтальмит), поражения слухового анализатора, инфекционные заболевания печени, простатит, поражения органов малого таза у женщин, деструктивные заболевания легких и ряд других. Существенно может быть ограничено проникновение антибиотиков в органы при онкопатологии. Естественно, что на этот эффект заметно влияет стадия патологического процесса, что одни антимикробные препараты проникают в ткани хуже, а другие лучше. Но общая тенденция от этого не меняется.

Есть еще одно существенное замечание. Когда речь идет о концентрации антибиотика в какой-либо ткани (в том числе полученной при биопсии или операции), имеют в виду его содержание в определенном фрагменте. А вот результат распространяют на весь орган или всю ткань. На самом деле, это не вполне точно. Проведенные томографические исследования содержания меченно-

го ^{18}F тровафлоксацина у здоровых добровольцев (мужчин и женщин) выявили не только интересную, но и весьма важную в практическом плане закономерность: во всех органах (мозг, печень, легкие, почки, мышцы, костная ткань, селезенка, кишечник, миокард) без исключения распределение препарата было неравномерным: в одних участках концентрации были большими, в других — меньшими, причем различие могло быть существенным (например, в печени и легких). В этих исследованиях что-то представляется очевидным, что-то требует уточнения. Однако главное заключается в том, что объектом изучения должны являться не только орган или ткань в целом, но и структуры ткани, и что следует различать концентрацию антибиотика в ткани как некоторую усредненную величину и концентрацию в структурах ткани (где микроб может присутствовать или не присутствовать).

3.2.1. Проникновение в ткани легких и дыхательных путей

По причинам, о которых упоминалось выше, о содержании антибиотиков и других химиотерапевтических средств в органах внешнего дыхания судят путем определения их концентраций в мокроте, промывных водах бронхов, ткани, полученной при операциях и биопсии, альвеолярных клетках, плевральной жидкости. Некоторые авторы определенное внимание уделяют получаемым расчетным путем данным о содержании препаратов во влаге эпителиального слоя. Естественно, что при такой разноплановости биосубстратов получаемые количественные характеристики не могут быть однородными. Тем не менее, определенные закономерности могут быть выявлены.

1. Благодаря хорошей васкуляризации легочной ткани все антибиотики, которые проникают в кровь, создают в ней концентрации, достаточные для оказания лечебного эффекта (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, гликопептиды, макролиды и др.). Однако предположение о том, что хорошее кровоснабжение способно обеспечить в тканях органов дыхания высокие концентрации антимикробных средств, подтвердилось лишь в ограниченной степени. Для большинства препаратов гистогематический барьер легких оказался достаточно селективным. Вопреки ожиданиям, их концентрации оказались умеренными, меньшими, чем в крови. Естественно, нельзя сравнивать легочный барьер с гематоофтальмическим или гематоэнцефалическим, они более закрыты. Тем не менее, некоторые авторы относят его к достаточно селективным [107]. Как показано далее, для этого есть определенные основания.

2. Патология легких способна резко ограничить поступление антибиотиков в пораженные ткани. К числу таких заболеваний относятся тяжелые пневмонии, абсцесс легкого, бронхоэктазы, опухоли, тромбоэмболия легочных кровеносных сосудов, деструктивные поражения, ателектаз, пневмоторакс, муковисцидоз и некоторые другие.

3. Антимикробные препараты различаются по способности концентрироваться в тканях органов дыхания. Одни из них ограничено проникают или почти не проникают в клетки, не депонируются в легких, быстро выводятся из тканей и легких и дыхательных путей (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды). Другие способны накапливаться в отдельных структурах тканей органов дыхания, длительно из них выводятся (макролиды, тетрациклины, некоторые фторхинолоны). Это определяет особенности дозирования каждого из препаратов и вносит свой вклад в объяснение эффективности (неэффективности) антибиотикотерапии.

Содержание бензилпенициллина в ткани легких составляет от 10 до 70 % по сравнению с концентрацией в крови и, в зависимости от дозы, не превышает 5–10 ЕД/г, а обычно остается в пределах 1 ЕД/г. Уже в течение 2–3 ч происходит быстрое снижение концентрации антибиотика в ткани легких до следовых количеств. Содержание оксациллина и диклоксациллина в легких составляет 20–40 % от концентрации в крови и не превышает 8 мкг/г.

Демонстративны давние данные группы авторов, изучавших концентрацию карбенициллина в легочной ткани больных. Антибиотик вводили внутримышечно в дозе 1 г 4–6 раз в день. В крови через 2 часа после инъекции он был найден в концентрациях от 36 до 97 мкг/мл. У больных, которым в эти же сроки производили пневмомонектомию, лобектомию или биопсию, в легочной ткани было найдено от 18 до 28 мкг/г. При сопоставлении полученных данных у одного и того же больного оказалось, что содержание антибиотика в легком составляет от 22 до 70 % по отношению к концентрации в крови. Через 3 ч концентрации в крови и легочной ткани колебались в пределах от 28 до 74 мкг/мл и от 14 до 55 мкг/г соответственно (т. е. в легком составляли 30–90 % от содержания в крови).

Аналогичные тенденции отмечены при изучении концентраций цефалоспоринов в легком. Экспериментальные и клинические исследования показали, что они составляют в первые 3–4 ч после инъекционного введения 16–50 % от концентраций в крови. Концентрации цефазолина были несколько большими, чем цефалотина — до 20 мкг/г через час после внутримышечного введения 1,0 г препарата. При оральном введении цефуроксима аксетила в дозе 500 мг его не обнаружили в альвеолярных клетках и промывных водах бронхов [20, 42].

Карбапенемы, также являющиеся бета-лактамами антибиотиками, обеспечивают лечебные концентрации в органах дыхания, но существенно меньшие, чем концентрации в крови [37, 149]. Меропенем был найден в легочной ткани, полученной оперативным путем, в концентрации 10 мкг/мл (именно на мл, поскольку авторы считали более верным определять концентрацию в интерстициальной жидкости легкого) через 30 мин после внутривенного введения 1,0 г препарата, 10–12 мкг/мл через 1 ч, 3–4 мкг/мл через 3 ч и далее по убывающей. В то же время концентрация в крови в этот же период была в 3–5 раз большей (до 48 мкг/мл через 30 мин после введения).

Результаты другого исследования заслуживают быть приведенными, как типичные, отражающие закономерности проникновения бета-лактамов в ткани органов дыхания (табл. 3.23). Они получены путем изучения материала, взятого оперативным путем. Биосубстраты брали после внутривенного введения меропенема в дозе 1,0 г.

Таблица 3.23

Концентрация меропенема в биосубстратах органов дыхания человека [37]

Биосубстрат	Концентрация в мкг/г (мл), через			
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
Плазма крови	9–27	8–16	5–9	2–8
Ткань легкого	Следы – 6	Следы – 7,5	2,5–4	0,2–0,3
Слизистая оболочка бронхов	1–12	3–4	Следы	–
Плевральная жидкость	0,5–7,5	0,2–2,8	0,5–1	0,2–2,7

Несколько иные закономерности прослежены при изучении фармакокинетики макролидов и тетрациклинов, которые поддерживают в субстратах органов дыхания концентрации, близкие к их содержанию в крови или даже существенно большие. Так, азитромицин был обнаружен в альвеолярных клетках в течение 120 ч после его введения через рот в дозе 500 мг в концентрациях до 100 мкг/мл и более [42, 133]. В этих же исследованиях кларитромицин, введенный внутрь в такой же дозе, был найден в альвеолярных клетках в течение суток в концентрации до 180 мкг/мл, но уже через 48 ч он не обнаруживался. По результатам другого исследования, кларитромицин был обнаружен в альвеолярных макрофагах в еще больших количествах, причем их очищение от препарата было длительным [121]. Концентрации азитромицина в альвеолярных клетках были значительными, но антибиотик не определялся в жидкости эпителиального слоя или его концентрации были невелики, до 0,45 мкг/мл. Однако по мере повторных приемов отмечено постепенное увеличе-

ние концентраций азитромицина в этом биосубстрате до терапевтически значимых (более 1,5 мкг/мл) [118, 121].

Фармакокинетика нового макролидного антибиотика из группы кетолидов телитромицина во многом совпадает с той, что приведена выше применительно к другим макролидам. Его концентрация в плазме крови после перорального введения 800 мг не превышала 1,9 мкг/мл, а через 24 ч – 0,15 мкг/мл. В альвеолярных макрофагах находили от 16 до 168 мкг/мл через 2 ч после введения и значительные количества (от 10 до 142 мкг/мл) через сутки. Через 2 сут в альвеолярных макрофагах антибиотик находили в терапевтически значимых концентрациях (1,9–2,3 мкг/мл). В жидкости эпителиального слоя концентрация телитромицина в среднем была 5,5 мкг/мл через 2 ч после введения, 0,8 мкг/мл через сутки и 0,17 мкг/мл через 2 сут [77, 108].

Тетрациклины следует отнести к числу антибиотиков, которые не только высоко концентрируются в легочной ткани, но и задерживаются в ней, сохраняясь в лечебных концентрациях дольше, чем в крови.

Давние экспериментальные исследования, выполненные на различных видах лабораторных животных, показали, что концентрации в ткани легких всех антибиотиков тетрациклиновой группы, введенных внутрь или парентерально, приблизительно сходны, они близки к концентрации в крови и часто превышают последнюю; парентеральное введение обеспечивает несколько большее содержание антибиотиков, чем оральное. Лечебные концентрации препаратов в легких можно обнаружить также после их аэрозольного введения. Клинические наблюдения, сделанные В. И. Стручковым и его сотрудниками, показали, что тетрациклины в легких оперированных больных содержались в 6–12 раз большей концентрации, чем в крови. Кроме того, было отмечено, что в прикорневой зоне и в стенке бронхов антибиотика меньше, чем в паренхиме.

Среди новых препаратов тетрациклиновой группы определенный интерес представляет тигециклин. Как было показано, антибиотик создает в легочной ткани концентрации, которые превышают подавляющие для многих возбудителей заболеваний дыхательных путей [44, 134].

Целесообразность применения линезолида при заболеваниях легких и дыхательных путей во многом определяется его проникновением в ткани органов дыхания. Проведенные исследования [45] показали, что перспектива этого лекарственного средства при патологии легких неоднозначна. С одной стороны, в жидкости эпителиального слоя после перорального введения 600 мг были обнаружены

значительные концентрации линезолида. В течение суток они превышали 5 мкг/мл, достигая в первые 4 ч после введения 40 мкг/мл и более. Как было отмечено, такие количества линезолида достаточны для подавления стафилококков (включая «сметициллинрезистентные»), энтерококков, цепочковых кокков. В то же время в альвеолярных фагоцитах количество препарата не превышало 2 мкг/мл, а к моменту повторного введения, т. е. через 12 ч, было около 1 мкг/мл. Такие концентрации линезолида на грани лечебных или недостаточны (в частности, для подавления стафилококков). Концентрации линезолида в крови были больше, чем в альвеолярных фагоцитах, но меньше, чем в жидкости эпителиальной поверхности дыхательных путей.

Фторхинолоны сравнительно хорошо проникают в ткань легкого, слизистые оболочки бронхов и альвеолярные клетки. Е. Н. Падеевская и В. П. Яковлев [6], обобщив ряд исследований, пришли к выводу, что такие нашедшие широкое клиническое применение препараты, как ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, концентрируются в легочной ткани и слизистой оболочке бронхов в количествах, близких к концентрациям в крови или даже их превышающих в 2–4 раза. Значительные концентрации этих фторхинолонов обнаружены в альвеолярных макрофагах (ципрофлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин) [6, 32, 80]. Появление в клинической практике новых фторхинолонов, в том числе более активных в отношении возбудителей заболеваний органов дыхания («респираторных» фторхинолонов) не изменило характеристики этих соединений. Они также хорошо проникают в структурные элементы органов дыхания. Левофлоксацин, введенный больным внутривенно и орально [51, 132], был обнаружен в альвеолярных макрофагах и бронхиальной жидкости в количествах, сравнимых или значительно больших, чем в крови. Так, через 4 ч после внутривенного введения препарата в дозе 500 мг в плазме крови его концентрация была около 5 мкг/мл, в альвеолярных макрофагах более 80 мкг/мл, а в жидкости эпителиального слоя бронхов около 11 мкг/мл. При дозе 750 мг эти цифры были соответственно 6–7 мкг/мл, 81–82 мкг/мл и 6,6 мкг/мл. При оральном введении левофлоксацина абсолютные цифры были несколько меньшими, но соотношения не менялись.

Моксифлоксацин и тровафлоксацин были найдены в бронхиальном секрете в концентрациях, близких к концентрациям в крови [80, 90, 125]. Только в первые часы после внутривенного введения моксифлоксацина его в плазме было несколько больше, однако через 2–4 ч количественные характеристики практически совпали. От-

мечено увеличение концентрации тровафлоксацина во влаге эпителиальной поверхности бронхов по мере повторных приемов, в то время как в крови содержание препарата не менялось. При изучении концентраций флероксацина и тровафлоксацина в легочной ткани методом эмиссионной томографии, используя меченное ¹⁸F соединение, наибольшие их количества были обнаружены в первый час после внутривенного введения, в дальнейшем происходило быстрое снижение их содержания в легких и через 6 часов находили около 1 мкг/г препаратов. В первые часы после введения концентрация в крови была в 2–4 раза меньше, чем в ткани легкого [56, 107]. Сравнение содержания тровафлоксацина через 1,5 часа после введения в различных органах и тканях показало, что в легкие препарат проникает в заметно меньших количествах, чем в некоторые другие ткани (печень, почки, миокард).

Внутримышечное введение канамицина в дозе 1 г больным с самой различной патологией позволило обнаружить его в ткани легкого через час — 5–7 мкг/г, через 2 часа — 9–18 мкг/г и через 4–5 часа — 8–14 мкг/г. Эти концентрации оказались в 2–4 раза меньшими, чем концентрации в крови. Сходные данные получены при изучении проникновения в легкие гентамицина.

На относительно небольшое содержание стрептомицина в ткани легкого после его внутривенного и внутриартериального введения указывают экспериментальные исследования. Особенно низким оказался его уровень после внутримышечного введения.

Парентеральное и оральное введение хлорамфеникола (левомицетина) в эксперименте позволяет достигать в ткани легкого концентрации, составляющие в среднем 75 % от концентраций в крови в сходные сроки после инъекции.

7-хлор-7-дезоксипенициллин был найден в ткани легкого оперированных больных в концентрации, близкой к концентрации в крови.

Экспериментальные данные показывают, что концентрации в легких линкомицина и 7-хлор-7-дезоксипеницилина, введенных внутривенно, могут превышать содержание в крови в 1,5–2 раза, однако время их исчезновения из субстратов различалось мало. При ингаляционном введении максимальные концентрации антибиотиков в легких были в пределах 3 мкг/г, в этом случае продолжительность их пребывания в легочной ткани был заметно большей, чем в крови.

По очевидной причине серьезное внимание привлекло проникновение в легкие противотуберкулезных препаратов. В 1960–1970-е годы проблеме их фармакокинетики были посвящены работы мно-

гочисленных исследователей (Keberle H. [et al.], 1966, 1968; Dettle L., 1968; и др.). Ряд работ выполнен отечественными авторами, в том числе по проникновению в органы дыхания стрептомицина, рифампицина, изониазида и др. [3]. Основной вывод, который может быть сделан, сводится к тому, что рифампицин, изониазид, ПАСК и др. способны создавать лечебные концентрации в легких, достаточные для подавления возбудителя туберкулеза [3, 5, 46]. Вместе с тем обращено внимание на то, что синтетические препараты не всегда обеспечивают необходимые концентрации в легких для оказания лечебного действия [46].

Итраконазол, введенный перорально в дозе 200 мг, создавал в альвеолярных макрофагах концентрации, большие, чем в крови (до 11 мкг/мл против 3,3–3,8 мкг/мл), но он плохо проникал в жидкость эпителиального слоя, в которой был обнаружен в количествах менее 1 мкг/мл [43, 122].

Косвенную, но достаточно полезную информацию о проникновении антибиотиков в легкие и бронхи дают сравнительно многочисленные данные о концентрации препаратов в мокроте.

Практически все антибиотики проникают в мокроту, но по-разному.

Ампициллин при его оральном введении больным в дозе 500 мг однократно и повторно проникает в мокроту довольно плохо (менее 0,2 мкг/мл), причем антибиотик сравнительно быстро исчезает из субстрата. По данным некоторых авторов, концентрация ампициллина в мокроте составляет не более 2 % от концентрации в крови. Верно, по тем же наблюдениям бронхиальный секрет, взятый из различных отделов дыхательной трубки, содержал не совпадающие количества антибиотика. Максимальное количество в отделяемом бронхиол (0,84 мкг/мл) было, тем не менее, в 12 раз меньшим, чем в крови (Matsumoto K., Uzuka J., 1975).

Концентрации в мокроте других бета-лактамов антибиотиков по сравнению с их содержанием в крови также были небольшими. Например, карбенициллина 0,1–0,8 %, цефалоспоринов 1–3 %. Интересные данные привел В. Ф. Сазонов (1970), который изучал проникновение бензилпенициллина в мокроту больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов дыхания. Автору ни в одном случае не удалось обнаружить бензилпенициллин в мокроте. Он объяснил отмеченный факт развитием бронхопневмосклероза у больных с хронической легочной патологией и связал с этим малую эффективность бензилпенициллина при лечении данной группы больных.

Все бета-лактамы антибиотиков сравнительно быстро исчезают из мокроты.

Содержание тетрациклинов в бронхиальном секрете составляет не более 30 % от содержания в крови и мало зависит от характера мокроты. Существенного различия в этом плане среди антибиотиков данной группы (тетрациклин, окситетрациклин, доксициклин) не прослежено.

Среди антибиотиков аминогликозидов относительно большие концентрации в мокроте создает гентамицин (около 3 мкг/мл), но они в 2–4 раза меньше его концентраций в крови, хотя достаточны для подавления многих чувствительных к нему микроорганизмов, в том числе ряда культур палочки сине-зеленого гноя.

Относительно большая концентрация левомицетина (хлорамфеникола) отмечена в мокроте при его оральном введении в дозе 500 мг; она составляет 50–80 % от содержания в крови. Рифампицин, введенный внутрь в дозе 150 мг, обнаружен в мокроте в количестве, составляющем 15–25 % от его концентрации в крови.

Антибиотики проникают в плевральную жидкость, в том числе и при патологии плевры (в экссудат). Только при тяжелых длительно текущих плевритах, приводящих к грубым изменениям париетальной и висцеральной плевры, концентрации и парентерально, и орально вводимых антибиотиков в содержимом остаточной плевральной полости бывает очень низкими или их вообще не удается обнаружить.

Концентрация в плевральной жидкости бензилпенициллина, ампициллина, оксациллина составляют около 60–80 % от их концентраций в крови. Так ампициллин после его внутривенного введения в дозе 1,0 г был обнаружен в плевральном экссудате в количестве 10 мкг/мл. Цефалоспорины после внутривенного введения проникают в плевральную жидкость в количествах, близких к содержанию в крови. Однако в разные сроки наблюдения концентрации в том и другом биосубстрате могли не совпадать. Цефазолин, введенный внутривенно в дозе 1,0 г был найден в экссудате плевральной полости в максимальной концентрации 8,8 мкг/мл. В отличие от пенициллинов и цефалотина, которые быстро выводятся из плевральной жидкости, цефазолин можно было обнаружить в ней около 8 ч после однократной инъекции.

Меропенем после его внутривенного введения в дозе 1,0 г был обнаружен в плевральной жидкости в максимальной концентрации через 1 ч (до 7,5 мкг/мл), в дальнейшем происходило постепенное уменьшение его количества до 0,2–2,7 мкг/мл через 4 ч. В плазме крови в этот же период концентрации антибиотика были в 4–6 раз большими, чем в плевральной жидкости.

Линкомицин и 7-хлор-7-дезоксипеницилин (клиндамицин) были найдены в плевральной жидкости в количествах меньших, чем

концентрации в крови, или концентрации (в более поздние часы после введения) в обоих субстратах совпадали.

Тетрациклины хорошо проникают в плевральную жидкость и содержатся в ней в таких же концентрациях, что и в крови. Уровень тетрациклина после его введения внутрь в дозе 250–500 мг колеблется в пределах от 0,3 до 10,0 мкг/мл.

Эритромицин хорошо проникает в плевральную жидкость. Вне зависимости от способа введения антибиотика (орально, внутривенно) его обнаруживают в этом субстрате в количествах, близких или превышающих концентрацию в крови. Так, по данным М. Grigsby и соавт. (работы выполнены в 1950-е годы), в плевральной жидкости эритромицин после его введения внутрь в обычных дозах можно обнаружить в концентрациях от 4 до 10 мкг/мл. По материалам других авторов эритромицин, введенный внутрь или внутривенно, создает в плевральном экссудате больных с тяжелой легочной патологией концентрацию, составляющую (в среднем) около 50–80 % от концентрации в крови.

Гентамицин после его внутримышечной инъекции обнаружен в плевральной жидкости в концентрации 4–8 мкг/мл. Стрептомицин также проникает в содержимое плевральной полости (до 18 мкг/мл). Кратность введения, доза, характер патологии заметно влияли на этот процесс.

Ванкомицин после внутривенного введения больным в дозе 15 мг/кг проникал в плевральную жидкость и был обнаружен через час после введения в концентрации 9–10 мкг/мл [38]. В плазме крови его было в 5 раз больше. Через 2 ч он найден в плевральной жидкости в наибольшей концентрации — 19 мкг/мл (в крови — 22 мкг/мл). В дальнейшем в течение 12 ч происходило постепенное уменьшение содержания ванкомицина в обоих субстратах. При увеличении дозы антибиотика до 30 мг/кг его концентрации увеличились в 1,5 раза, но на их соотношение в крови и плевральной жидкости увеличение дозы не отражалось. Однако через 12 ч ванкомицин был найден в плевральной жидкости в достаточно большой концентрации — около 13 мкг/мл (в крови — 16 мкг/мл).

Линкомицин, после его введения внутримышечно или внутрь, найден в плевральной жидкости в количестве 1,3–6,0 мкг/мл, что было на 30–40 % меньше его содержания в крови в эти же сроки. Показано, что при различной патологии легких и плевры (пневмония, рак, саркоидоз) линкомицин, введенный внутримышечно, определяется в плевральном содержимом в постепенно нарастающих количествах (3–11 мкг/мл), однако этот уровень, как правило, был меньшим, чем его содержание в крови.

7-хлор-7-дезоксилинкомицин (клиндамицин) найден в плевральной жидкости в концентрации, близкой к концентрации в крови.

Амфотерицин В сравнительно плохо проникает в плевральную жидкость. Его концентрации в этом субстрате, как правило, составляют в разные промежутки времени от момента внутривенного введения не более 1–30 % от содержания в крови. Применение антибиотика в виде липосомальной или липидсодержащей лекарственных форм на этот показатель влияют мало [161].

3.2.2. Концентрация в печени

Печень играет важную роль в метаболизме и выведении антимикробных препаратов. Кроме того, печень богато васкуляризованный орган. Это способствует проникновению в нее и тех соединений, в элиминации которых ее значимость невелика [5, 6, 10, 20, 32, 56, 107, 158].

Все антибиотики по их способности концентрироваться в ткани печени можно условно разделить на две группы: первая включает те из них, чье содержание превышает уровень в крови (тетрациклины, рифамицины, макролиды), ко второй отнесены препараты, чьи концентрации в крови часто больше, чем в ткани органа (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны, гликопептиды). Отдельно следует упомянуть хлорамфеникол, который находят в печени как в активной, так и неактивной форме. Кроме того, очевидно, в печени могут депонироваться линкомицин и его 7-хлор-производное. Радиографическое и прямое (биологическое) определение показало, что роль печени в метаболизме линкозамидов существенна, хотя этот вопрос изучен недостаточно [5, 6, 32, 47, 53, 56].

Печень имеет наибольшее значение в выведении рифамицинов, в том числе рифампицина. Он элиминирует с желчью как неизменный продукт, и как его метаболиты, сохранившие биологическую активность (хотя и меньшую, чем у исходного вещества). По материалам В. П. Яковлева (1978), после введения рифампицина внутрь в дозе 100 мг/кг концентрация препарата в печени превышала его уровень в крови в 7–14 раз. После внутривенного и внутримышечного введения рифампицина в дозе 20 мг/кг в печени его оказалось большим в 1,4–13,5 раз, чем в сыворотке крови. Особенно заметным было различие через 2–5 часов после парентерального введения. Такие же данные получены В. К. Королевой и И. П. Фоминой (1976 г.); они нашли, что после введения препарата внутрь экспериментальным животным в терапевтической дозе (10 мг/кг) концентрации его в печени достигали 10–13,5 мкг/г (в 5–10 раз больше, чем в крови), причем даже через сутки после введения они оставались сравнительно

но высокими — 1,84 мкг/г. Ни в одном из других биосубстратов таких количеств рифампицина отмечено не было.

Радиографический метод позволил в эксперименте обнаружить рифампицин после его внутривенного введения в дозе 20 мг/кг в концентрациях больших, чем его содержания практически во всех органах, в том числе почках, легких, мышечной ткани и т. д. Своеобразно, что различие между концентрациями рифампицина в печени и других органах у плода оказались значительно меньшими. Это связывают с ограниченной ролью печени плода в метаболизме антибиотика.

Как упомянуто выше, печень играет заметную роль в выведении тетрациклинов. Показано, что даже после однократного их введения, тетрациклины могут длительно, не менее суток, сохраняться в этом органе. По мере повторных введений антибиотиков данной группы может наблюдаться их депонирование, причем, оно особенно заметно, если используют высокие дозы препаратов. В различные промежутки времени после введения концентрация тетрациклинов в печени экспериментальных животных были в 2–10 раз большими, чем в крови.

Проведенное в 1960-е годы сравнительное экспериментальное изучение содержания хлортетрациклина, окситетрациклина и тетрациклина в печени показало, что их концентрации в этом органе в 5–10 раз превышают уровень в крови. Тетрациклин длительно, чем окситетрациклин был найден в печени. Печень играет важную роль в выведении доксициклина, в том числе в его рециркуляции.

Интересные данные о содержании в ткани печени человека доксициклина; через 15–18 ч после завершения курса лечения этим антибиотиком его находили в биоптатах в концентрациях, превышающих 1 мкг/г.

По данным В. Г. Королевой и И. П. Фоминой (1976), концентрация линкомицина в печени после его внутривенного введения различных видам экспериментальных животных была в 2–4 раза меньше, чем концентрации в крови.

Полусинтетическое производное линкомицина 7-хлор-7-дезоксалинкомицин (клиндамицин) в этих же наблюдениях был найден в ткани печени в концентрациях заметно больших, чем в крови в течение первого часа. Однако в последующем содержание антибиотика в том и другом биосубстрате выравнивалось. Повышение уровня линкозамидов в крови вследствие нарушения почечного выведения приводило к адекватному увеличению их концентрации в ткани печени.

Печень играет важную роль в выведении антибиотиков макролидной группы. Хотя их проникновение в гепатоциты изучено не-

достаточно, большие концентрации эритромицина, кларитромицина, азитромицина в желчи позволяют говорить о высоком содержании макролидов в печени.

Печень играет определенную роль в выведении фторхинолонов, но, по сравнению с почечным выведением, она весьма ограничена.

Тровафлоксацин, введенный внутривенно, создавал большие концентрации в печени только непосредственно после введения (до 30–40 мкг/г), затем происходило быстрое снижение его содержания в органе (до 5–10 мкг/г). Однако его находили в несколько больших количествах, чем в крови, весь период наблюдения — 7 ч.

Ципрофлоксацин после его внутривенного введения в дозе 600 мг был найден в ткани печени в течение 6 часов (время наблюдения) в концентрациях, близких к его содержанию в крови.

Бензилпенициллин в ткани печени экспериментальных животных после его внутривенного и внутримышечного введения найден в количествах, составляющих от 10 до 30 % от концентраций в крови. При определении его содержания в печени радиометрическим способом уровень оказался большим, близким к содержанию в крови, однако при этом не представлялось возможным определить количество неактивных метаболитов антибиотика.

В. П. Яковлев и соавт. в эксперименте показали, что содержание различных цефалоспоринов в ткани печени после их внутримышечного введения заметно уступает их содержанию в крови. Цефалотин, найденный в крови в течение 3 ч после инъекции в количествах от 6,5 до 1,1 мкг/г, в ткани печени найден не был. Концентрации цефалоридина (4–0,3 мкг/г) в те же сроки составляли 25–30 % от уровня в крови, а цефазолина (8,1–1,9 мкг/г) — 5–10 %. В другом исследовании в биоптате печени цефазолин после его внутримышечного введения найден в концентрации 22,4 мкг/г. Печень играет важную роль в выведении цефоперазона, что определяет значительное содержание антибиотика в ткани этого органа, которое совпадает или превышает его содержание в крови.

Концентрация гентамицина в ткани печени экспериментальных животных и человека составляет от 10 до 20 % от его концентрации в крови.

Канамицин найден в ткани печени больных в количестве до 10–12 мкг/г, что было наполовину меньшим его концентраций в крови. Еще меньшие количества канамицина обнаружены в эксперименте; они составили около 10 % от его содержания в сыворотке крови. Содержание мономицина в органе, также определенное в эксперименте, составляло от 5 до 12 % по отношению к концентрациям в крови в сходные промежутки времени.

Левомецетин (активный компонент) после его парентерального введения найден в печени в небольших концентрациях, составляющих 10–50 % от концентраций в крови.

При внутривенном введении амфотерицина В экспериментальным животным в дозе 1600 ЕД/кг он был обнаружен в ткани печени в наибольшей концентрации 1,0 мкг/г, она достигалась только при условии многократного введения препарата.

3.2.3. Концентрация в ткани почек

Почки являются основным органом, экскретирующим большинство антибиотиков. В зависимости от свойств антимикробных препаратов, дозы и пути введения в организм их содержание в органе колеблется в широких пределах, различны и сроки очищения; известна способность некоторых антибиотиков (аминогликозиды) депонироваться и даже накапливаться в определенных структурах почек.

Бета-лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) создают в ткани почек концентрации, превышающие их концентрации в крови. Это закономерно связано с доминирующей ролью органа в выведении препаратов (с мочой выводится более 90–99 % большинства из этих соединений).

Бензилпенициллин после его внутривенного введения экспериментальным животным, найден в ткани почек в концентрации в 1,5–4 раза большей, чем в крови. После его внутримышечного введения различие оказалось еще значительней. Оксациллин также в больших количествах найден в ткани почек. В эксперименте показано, что они могут превышать содержание антибиотика в крови в 10 раз; очищение почек от однократно введенного оксациллина происходит быстро, в течение 6 ч.

После внутримышечного введения диклоксациллина экспериментальным животным в дозе 100 мкг/кг наибольшие его количества (по сравнению с содержанием в других органах) отмечены в ткани почек.

В опытах на животных в почках найдена высокая концентрация карбенициллина, введенного парентерально. Антибиотик был обнаружен в мозговом слое в большей концентрации, чем в кортикальном, и в обеих тканях его было значительно больше, чем в крови. Концентрации карбенициллина в ткани почек человека, в том числе при различной их патологии, характеризуют данные Е. Иван и соавт. (1972), приведенные в табл. 3.24. Забор биосубстратов производили в течение второго часа после внутривенного введения антибиотика, дозы указаны в табл. 3.24.

Концентрация карбенициллина в ткани почек
(по Е. Иван и соавт., 1972)

Диагноз	Доза, г	Концентрация, мкг/мл (г)		
		в сыворотке крови	в ткани почек	в ткани опухоли почек
Хронический калькулезный пиелонефрит	2	33,7	128,5	–
Опухоль	2	67,0	330,0	122,0
Опухоль	2	58,0	145,0	9,4
Гидронефроз	2	62,0	225,0	–
Мочекаменная болезнь	2	60,0	303,5	–
Хронический калькулезный пиелонефрит	5	51,2	191,0	–
Гидронефроз	5	70,0	165,0	–
Мочекаменная болезнь	5	115,3	467,0	–
Хронический калькулезный пиелонефрит	5	100,5	425,0	–
Гипернефрома	5	71,7	157,0	17,6

Как видно из таблицы, уровень антибиотика в ткани основного экскретирующего карбенициллин органа был в 2–5 раз большим, чем в крови, причем речь идет только о макроскопически не пораженной ткани почек. В то же время в опухоль он проникал в значительно меньших количествах.

Содержание цефалоспоринов в ткани почек близко к концентрации в крови или превышает его. По экспериментальным данным В. П. Яковлева и соавт., уровень цефалотина и некоторых других препаратов в отдельные сроки наблюдения был на 20–80 % большим, чем в крови.

Значительная роль почек в выведении антибиотиков аминогликозидной группы (стрептомицина, канамицина, гентамицина и др.) определило их высокое содержание в ткани почек.

Сравнительное экспериментальное и клиническое изучение продолжительности пребывания потенциально нефротоксичных антибиотиков в почечной ткани выявило заметные их различия. Показано, что стрептомицин исчезает из почечной ткани значительно быстрее других антибиотиков аминогликозидной группы. Введенный подкожно лабораторным животным в заведомо большой дозе — 150 мг/кг, он через сутки в почках обнаружен не был. В то же время канамицин, введенный таким же путем и в такой же дозе находили в почечной ткани в течение 11 сут, 24 ч в практически стабильной концентрации, а далее в небольших, но длительно сохранившихся количествах. Большие концентрации были обнаружены

после введения гентамицина в дозе 10 мг/кг. Около 6 сут они оставались значительными, а затем до 11 дня (срок наблюдения) происходило медленное уменьшение концентрации в ткани органа. Проведенное сравнение количества антибиотиков в почках, печени и легких показано преимущественное депонирование аминогликозидов именно в ткани почек.

Найдено, что гентамицин и канамицин в большей степени локализуются в кортикальном слое. Распределение стрептомицина было более диффузным. Гентамицин обнаружен в ткани почек больных, подвергнутых оперативному вмешательству, через 2 ч после его внутримышечного введения (в дозе 240 мг) в концентрации около 8 мкг/г. При этом G. Althoun и соавт. (1973) показали, что содержание гентамицина в кортикальном слое почек после его введения в дозе 0,6 мг/кг достигает 27 мкг/г. По данным J. Schentag и W. Jusko (1977), после введения 80 мг гентамицина больному без поражения функции почек в кортикальном слое было обнаружено 31 мкг/г антибиотика, а в мозговом — 50,6 мкг/г. С учетом веса ткани количество препарата, обнаруженного в почке, составило 11,6 мг.

Весьма большие количества гентамицина были найдены у больных, погибших в период лечения гентамицином. Содержание антибиотика определяли в ткани, взятой через 7–20 ч на секции. Была продемонстрирована способность гентамицина накапливаться в мозговом и кортикальном слоях почек. При дозе 4 мг/кг и более в тканях были найдены концентрации, превышающие 100 мкг/г. Воспроизводимых различий между концентрациями антибиотика в правой и левой почках, равно как и в обоих упомянутых слоях почечной ткани не выявлено. Нарушение функции почек (по креатинину) способствовало увеличению содержания антибиотика в почечной паренхиме.

Содержание рифампицина в ткани почек после его введения внутрь экспериментальным животным в дозе 10 мг/кг (т. е. в дозе, близкой к терапевтической) колебалось в пределах от 0,75 до 0,1 мкг/г; в эти же часы в крови находили от 2,0 до 0,2 мкг/мл антибиотика. С учетом преимущественной роли печени в выведении этого антибиотика заметим, что его содержание в ткани этого органа было в 20–40 раз большим, чем в ткани почек. Сходные другие экспериментальные данные показали, что в почках рифампицин найден в концентрациях, достаточных для оказания лечебного действия, но, по сравнению с концентрациями других антибиотиков, относительно небольших. После приема больными перед операцией 450 мг препарата его содержание в этом субстрате в течение 4 ч ко-

лебалось в пределах 2–3 мкг/г, а после введения внутрь 600 мг — максимальная концентрация достигала 12 мкг/г, в течение 9 ч можно было обнаружить в ткани почек его лечебные количества.

В ткани почек тетрациклины, введенные экспериментальным животным и человеку, найдены в концентрациях близких или заметно превышающих концентрации в крови. Различия оказались наиболее демонстративны на поздних сроках после введения препаратов: из почек тетрациклины выводятся медленнее, чем из крови.

Почки являются основным органом, элиминирующим офлоксацин, норфлоксацин, флероксацин и др. Исключение составляют спарфлоксацин и пефлоксацин, которые элиминируют, в основном, внепочечным путем. Тровафлоксацин был обнаружен в ткани почек в концентрациях от 20 до 30 мкг/г после внутривенного введения 1 г; через 2 ч концентрации не превышали 5–7 мкг/г и через 7 ч. оставались в пределах 1–2 мкг/г. В первые 2 ч после введения в ткани почек тровафлоксацина было в 3–7 раз больше, чем в крови, но к 5–7 ч в обоих субстратах концентрации препарата были сходными.

Ципрофлоксацин был найден в почках в наибольших концентрациях в первый час после его внутривенного введения в дозе 600 мг. В крови в это же время было в 1,5–2 раза меньше препарата.

Содержание в почечной ткани линкомицина в 3–5 раз превосходит его концентрации в крови. Обнаруживали антибиотик в почках дольше, чем в крови. Сходные данные получены при изучении фармакокинетики 7-хлор-7-дезоксилинкомицина (клиндамицина).

3.2.4. Проникновение в спинномозговую жидкость и мозг

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) выполняет сложную и многообразную функцию, обеспечивая относительное постоянство состава и свойств внутренней среды мозга. И функционально, и структурно он существенно отличается от большинства других гистогематических барьеров. Это определяет тот очевидный факт, что лекарственные веществ (антибиотики не представляют собой исключения) преодолевают его значительно хуже, чем другие тканевые барьеры.

Понятие «гематоэнцефалический барьер», введенное в 1921 г. Л. С. Штерн, наиболее широко используют в отечественной медицинской литературе, оно принято многими специалистами в других странах. Вместе с тем в ряде зарубежных работ, опубликованных на английском и немецком языках и посвященных проникновению антибиотиков в ликвор и мозг, а в последние годы и в некоторых отечественных специальных публикациях неоднократно упоминаются дифференцирующие термины гематоликворный барьер и гемато-

мозговой барьер. Не касаясь определенных дискуссионных сторон правомерности тех или иных терминов, применительно к обсуждаемой проблеме можно отметить, что авторы, касаясь вопросов, связанных с проникновением антибиотиков в структуры центральной нервной системы, употребляя любой из этих терминов, в целом имеют в виду одно и то же. Поэтому далее в тексте будет использоваться термин «гематоэнцефалический барьер», с которым врач наиболее часто может встретиться в специальной литературе, посвященной фармакокинетике антибиотиков.

Гематоэнцефалический барьер обладает специфическими морфологическими и физиологическими особенностями. Видимо, сегодня не представляется возможным безусловно утверждать, что тот или иной путь проникновения лекарственных веществ из крови в спинномозговую жидкость (СМЖ) и ткань мозга установлен и детализирован. В частности, не ясна роль ликвора в проникновении лекарств в мозг. Следует учитывать, что оба названных субстрата находятся в достаточно тесном контакте не только в анатомическом, но и физиологическом, функциональном понимании; рядом авторов проникновению веществ из СМЖ в мозг придается серьезное значение. К сожалению, сегодня нет достаточно объективной информации о возможности транспорта таким путем антибиотиков.

Концентрация антибиотиков в спинномозговой жидкости и ткани мозга, прежде всего, определяется структурно-функциональными особенностями гематоэнцефалического барьера и зависит от нескольких причин:

- свойств антибиотика, в том числе его липофильности и связывания белками сыворотки крови;
- состояния гематоэнцефалического барьера, интенсивности воспалительных изменений в мозговых оболочках;
- дозы антибиотика, длительности поддержания его высоких концентраций в крови;
- возрастных и физиологических особенностей макроорганизма.

Можно без преувеличения утверждать, что оболочки мозга являются трудно преодолимым препятствием для всех антибиотиков. Имеются относительные исключения из этого правила. Первое — это фармакокинетические особенности хлорамфеникола, метронидозола, некоторых противотуберкулезных и противогрибных препаратов, более активно проникающих через гематоэнцефалический барьер. Второе — это особое состояние воспалительно измененных мозговых оболочек, проницаемых для ряда антибиотиков. Сказанное определяется в первую очередь специфическими свойствами гематоэнцефалического барьера, иными, чем у прочих чисто-гемати-

ческих барьеров, присутствующих в организме млекопитающих. Структурные особенности гематоэнцефалического барьера играют особую роль в проникновении лекарственных веществ в мозг и СМЖ. Наиболее вероятный путь в данном случае — через клеточную мембрану и, в целом, через клетку, а не через межклеточные пространства, как это происходит в большинстве других тканей. Такое проникновение возможно в случае, если препарат растворим в липидах. Чем более вещество липофильно, тем активнее идет процесс перехода его через липидные мембраны клетки (напомним, что липиды составляют не менее половины массы большинства мембран, и что их белки как бы погружены в слой липидов, «плавают в масле»). То, что такой путь наиболее продуктивен, подтверждается тем фактом, что липофильный левомицетин (хлорамфеникол) создает наибольшие концентрации в СМЖ и ткани мозга. Однако и другие антибиотики, растворимые в водной фазе, в том числе пенициллины, цефалоспорины, в той или иной степени проникают через мозговой барьер. Это заставляет полагать, что транспорт их происходит через заполненные водой немногочисленные микропоры мембран. Важную роль в этом процессе играют переносчики, опорным глиальным клеткам мозга. По мере увеличения концентрации антибиотика в крови увеличивается проникновение его в СМЖ и мозг; это пытаются объяснить диффузией препарата через поры, а не фильтрацией его в связи с различием гидростатического давления. Поры очень малы, поэтому диффузия молекул воды идет быстрее, чем диффузия содержащихся в ней молекул лекарственного вещества. Поскольку процесс обратимый, это ограничивает содержание антибиотика в СМЖ и мозге. Образно говоря, идет как бы «разбавление» антибиотика в водной фазе структур мозга. Кроме того, как уже упоминалось выше, значительная часть антибиотиков образует комплексы с белками крови, а это (с учетом размера проходимых антибиотиком пространств) исключает диффузию той их части, которая связана с белками. Диффундировать из крови способен только свободный антибиотик. Чем большая часть антибиотика находится в связанном состоянии и чем прочнее комплекс, тем менее вероятно его проникновение через гематоэнцефалический барьер. С другой стороны СМЖ здорового человека бедна белками и роль фактора связывания в депонировании антибиотика очень мала.

Говоря о выведении антибиотиков из ликвора, следует отметить возможность весьма эффективного протекания этого процесса через паутинную оболочку, которая практически проницаема в одном направлении, из СМЖ в кровь на ее участках, покрывающих каналы. Определенная роль отводится пахионовым грануляциям.

Изучение в эксперименте проникновения антибиотиков в спинномозговую жидкость выявило определенные закономерности. Данные, полученные при всех вариантах введения антибиотиков, кроме эндолумбального, позволили утверждать, что в эксперименте на здоровых животных все антибиотики, широко применяемые в клинической практике, плохо проникают в спинномозговую жидкость. Однако разные антибиотики по-разному преодолевают гематоэнцефалический барьер, и не у всех видов животных проницаемость его совпадает.

В подтверждение сказанного приведем кратко результаты экспериментальных исследований, выполненных в разные годы отечественными и зарубежными исследователями (Т. И. Теплицкая, Ю. Н. Подколзин, И. К. Лагерт и др.). Бензилпенициллин и ампициллин, введенные здоровым животным внутримышечно были найдены в СМЖ в концентрациях, составляющих не более 2–3 % от концентраций в крови. Тетрациклиновые антибиотики при их внутривенном введении были обнаружены в СМЖ в количествах, не превышавших 2–4 % от концентраций в крови. Повторные внутрисосудистые введения морфолинметилтетрациклина не вели к повышению его содержания в СМЖ, но способствовали поддержанию достигнутого уровня. Цефалоспорины (цефалотин, цефазолин), введенные внутримышечно в достаточно большей дозе 150 мг/кг были обнаружены в СМЖ собак в концентрациях, составлявших 1–5 % от содержания антибиотиков в крови. После парентерального введения лабораторным животным цефотаксима, цефтриаксона, цефепима их содержание в СМЖ колебалось в широких пределах, но оно не превышало 4–7 % от уровня в крови. Цефтазидим был обнаружен в еще меньших количествах. Концентрации цефоперазона в СМЖ составляли 1,5–2,5 % от концентрации в крови. Изучение проникновения в СМЖ аминокликозидов, выполненное на различных видах животных, показало, что стрептомицин, неомицин, канамицин, гентамицин, амикацин плохо проникают через ГЭБ. Их концентрации не превышали 5–7 % от содержания в крови, а в большинстве наблюдений составляли 1–2 % или антибиотик в ликворе не обнаруживали. Не был найден в СМЖ амфотерицин В. Плохо проникали в ликвор лабораторных животных макролиды (эритромицин, кларитромицин, олеандомицин). Только в экспериментах с левомецетином (хлорамфениколом) и метронидазолом результаты оказались более благоприятны. В опытах на различных видах животных, особенно при введении препаратов кошкам, левомецетин в СМЖ был обнаружен в количествах, составлявших 20–60 % от концентраций в крови, а метронидазол — 10–40 % от содержания в крови. Было отмечено,

что левомецетин медленно выводится из ликвора животных, его находили в СМЖ дольше, чем в крови.

Обратим еще раз внимание на то, что все приведенные выше данные получены в экспериментах на здоровых животных. Клинические наблюдения в этом отношении менее системны, поскольку по этическим соображениям изучение проникновения антибиотиков в ликвор у больных без поражения центральной нервной системы носило случайный характер. Вопросу о роли патологии в проникновении антибиотиков через гематоэнцефалический барьер далее будет посвящен специальный раздел.

Уже первые исследования, выполненные Е. Dumoff-Stanely и соавт. (1946) в клинике с использованием небольших (по нынешним понятиям) доз пенициллина показали его плохое проникновение через гематоэнцефалический барьер. Главным в этих работах были не абсолютные цифры, которые при сегодняшней практике применения больших количеств препарата не демонстративны. Важно то, что содержание бензилпенициллина в СМЖ составляло менее 1 % от концентрации в крови при условии, что не было воспалительных процессов мозговых оболочек.

Ряд последующих исследований показал, что вне зависимости от используемой дозы препарата его проникновение в спинномозговую жидкость резко ограничено и составляет доли процента от уровня пенициллина в крови. Во многих случаях его вообще не удалось обнаружить. Только при менингитах, особенно бактериальной природы, концентрации антибиотика в ликворе могли достигнуть терапевтически достаточного уровня. Однако при использовании принятых в клинической практике доз, в том числе относительно больших (200 000–300 000 ЕД/кг), они не превышали 5–6 ЕД/мл, а значительно чаще измерялись десятками долями мкг. Изучение концентраций бензилпенициллина при нейроборрелиозе [78] подтвердили результаты предшествующих работ: концентрации антибиотика в ликворе составляли несколько процентов от концентраций в крови. Однако в отдельных наблюдениях находили до 1–1,5 ЕД/мл антибиотика, что было в десятки раз меньше, чем в крови.

Ампициллин относится к числу препаратов, используемых для лечения менингитов. Поэтому проникновение его в СМЖ имеет большое значение для практики. Как и другие бета-лактамы антибиотиков, ампициллин плохо проникает через не воспаленные оболочки мозга в ликвор; концентрация его в этих случаях составляет 0,5–5,0 % от содержания в крови человека. У больных детей без выраженных воспалительных изменений мозговых оболочек ампициллин проникал в СМЖ в концентрациях, составляющих не более

4–4,5 % от концентраций в крови. Введение ампициллина взрослым добровольцам внутривенно в дозе 33 мг/кг также выявило очень низкое содержание антибиотика в СМЖ. Оно составляло по отношению к наибольшей концентрации в крови менее 1 %. Однако поскольку очищение ликвора от антибиотика шло медленнее, чем очищение крови, это различие во времени оказалось менее демонстративным. При менингитах проницаемость гематоэнцефалического барьера для этого антибиотика заметно возрастает, причем в отдельных промежутках времени, в основном перед очередной инъекцией, концентрация может приблизиться к этому же показателю в сыворотке крови.

Метициллин и оксациллин найдены в СМЖ в очень небольших концентрациях, составляющих десятые доли мкг/мл. Более чем у половины из обследованных больных и добровольцев антибиотик в ликворе обнаружен не был.

У больных с вентрикулостомой (по поводу гидроцефалии неинфекционной природы) была изучена динамика в СМЖ концентраций пиперациллина и тазобактама [115]. Сочетанный препарат был введен внутривенно в дозе 6 г пиперациллина и 0,5 г ингибитора. Показанием для антибиотикотерапии была внечерепральная инфекция. Концентрация пиперациллина в ликворе достигала максимума через 2 ч после введения и не превышала 3 мкг/мл, что составляло 3 % от наибольшей концентрации в крови. Однако очищение крови от антибиотика шло быстрее, чем в СМЖ, и через 10–12 ч абсолютные цифры были близки в обеих субстратах — около 1 мкг/мл. Концентрация тазобактама в крови была максимальной в течение первых 30 мин после введения и составляла около 12 мкг/мл, в СМЖ наибольшую концентрацию ингибитора нашли через 1,5 ч от момента введения, и она была около 0,5 мкг/мл. Через 10 ч в крови и СМЖ препарат был обнаружен в следовых количествах.

Цефалоспорины проникают в СМЖ в небольших концентрациях. Сравнительно многочисленные клинические наблюдения не позволяют выделить по этому признаку какой-либо из антибиотиков данной группы, хотя определенные различия имеются.

Цефалотин, введенный внутривенно в суточной дозе до 8,0 г не был найден в СМЖ больных при отсутствии патологии мозговых оболочек; в крови у них же в аналогичные сроки забора проб было обнаружено до 8 мкг/мл антибиотика. Но и при менингите содержание цефалотина в ликворе было небольшим — 0,15–0,39 мкг/мл, что в 6–20 раз уступало его уровню в крови. В других исследованиях больным вводили цефалотин в дозе 2–4 г, и в большинстве наблюдений обнаружить антибиотик в СМЖ не удалось или концентрации его были очень малы.

Цефазолин по данным некоторых авторов несколько лучше проникает в СМЖ, чем другие цефалоспорины. Одной из причин этого может быть большее и более длительное содержание антибиотика в крови. Так, согласно С. Nightingale и соавт. (1975), введенный внутривенно цефазолин был обнаружен в ликворе в концентрации 4 мкг/мл, при максимальной концентрации в крови 40 мкг/мл, причем этот уровень в СМЖ поддерживался несколько часов.

Цефалексин, цефаклор, цефиксим и другие антибиотики цефалоспориновой группы для орального введения в СМЖ не найдены или отмечали лишь следы препарата. Интересные исследования были выполнены у больных с вентрикулостомой. Операция была произведена по поводу невоспалительной (неинфекционной) патологии [116]. Больным вводили цефтазидим в достаточно большой дозе (3 грамма) внутривенно и затем в динамике исследовали его содержание в крови и ликворе. Полученные результаты подтвердили плохое проникновение цефалоспоринов через гематоэнцефалический барьер. В первые часы после введения концентрации цефтазидима в СМЖ составляли от 1 до 5 % от концентрации в крови (не более 1 мкг/мл). В последующие часы, до 16 ч от момента введения, содержание антибиотика в ликворе практически не менялось. Поскольку очищение крови от антибиотика шло динамично, разница в концентрациях в обоих биосубстратах уменьшалась, но даже через 16 ч от момента введения в крови антибиотика было в 10 раз больше.

Менее однозначны данные о проникновении в СМЖ других цефалоспоринов III–IV поколений, вводимых парентерально. Концентрации в ликворе цефоперазона, цефотаксима, цефепима и др. при отсутствии воспаления мозговых оболочек достаточно низки и составляют не более 1–4 % от концентрации в крови. В ряде проб антибиотики найдены не были. Вместе с тем при менингитах (преимущественно бактериальной природы) возможно существенное проникновение в ликвор цефотаксима, цефепима и цефтриаксона. И хотя концентрации в СМЖ чаще всего не превышали 10–30 % от концентрации в крови, тем не менее они были достаточны для оказания лечебного действия. Это и явилось одной из причин их клинического применения при инфекционных заболеваниях ЦНС.

Ванкомицин принадлежит к числу антибиотиков, которые являются препаратами резерва при воспалении мозговых оболочек. У здоровых людей и больных без воспаления тканей ЦНС его концентрации в СМЖ составляют 14–18 % от содержания в крови и могут достигать 3–5 мкг/мл. При воспалении мозговых оболочек их проницаемость увеличивается в 2–4 раза и в ликворе можно обнаружить до 10–19 мкг/мл ванкомицина [12, 131].

Ограниченные исследования проникновения в СМЖ линезолида позволяют говорить о потенциальной возможности его применения при бактериальном поражении мозга и мозговых оболочек. Его концентрации в СМЖ больных, которым антимикробный препарат был введен внутривенно по поводу вентрикулита, составляли в первые 1–2 ч около половины от концентраций в крови, а в последующие 10 часов наблюдения практически совпадали [16, 113]. В абсолютных цифрах в ликворе было найдено до 7–8 мкг/мл линезолида в первые 2–4 ч после введения и около 2 мкг/мл через 12 ч. В других исследованиях (пока немногочисленных), в том числе при отсутствии инфекционной патологии мозговых оболочек концентрации препарата в СМЖ были меньшими и составляли 10–30 % от концентраций в крови [60, 116, 155]. По мере повторных введений содержание линезолида в СМЖ повышалось незначительно.

Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) плохо проникают в СМЖ. При их парентеральном введении больным с невоспаленными мозговыми оболочками антибиотики в ликворе или не находили, или концентрации составляли 1–5 % от концентраций в крови. Например, после внутримышечного введения 600 мг линкомицина больным с неповрежденными мозговыми оболочками антибиотик был обнаружен в СМЖ в концентрациях менее 1 мкг/мл, что было в десятки раз меньше, чем в крови. Аналогичные результаты были получены при парентеральном введении клиндамицина, концентрации которого в ликворе были менее 1 мкг/мл.

Антибиотики-макролиды, по мнению большинства исследователей, через гематоэнцефалический барьер не проникают. Даже при менингитах эритромицин не удалось обнаружить в спинномозговой жидкости детей. Лишь некоторым авторам при бактериальных менингитах удалось отметить его присутствие в СМЖ, но концентрации оказались малы — не более 0,2 мкг/мл. В. Ф. Имшенецкой (1976 г.) удалось обнаружить эритромицин в СМЖ после его орального и внутривенного введения в дозе 250–500 мг (внутрь) и 200 мг (внутривенно) только в виде следов и только у 30 % больных. У остальных он найден не был. Азитромицин после приема больными 500 мг нашли в ликворе в следовых количествах — 0,015 мкг/мл [73].

Тетрациклины плохо преодолевают гематоэнцефалический барьер. По материалам ряда исследователей, антибиотики этой группы после их парентерального или орального введения больным, у которых отсутствует выраженное воспаление мозговых оболочек, можно обнаружить в ликворе только в небольших количествах, не превышающих 10–20 % от концентрации в крови; чаще этот показатель значительно меньше, а в ряде случаев тетрациклины вообще не уда-

лось найти в СМЖ. Последний результат встречается достаточно часто. Более того, было показано, что и у больных с различной патологией головного мозга, если воспалительный процесс не затрагивает мозговые оболочки, тетрациклин в СМЖ не проникает или содержится в ней в незначительных количествах. Путь введения препарата (оральный, парентеральный) существенно на концентрации тетрациклинов в СМЖ не влиял. При изучении концентраций в ликворе больных нейроборрелиозом доксициклина он был найден в количествах, составляющих менее 10 % от концентраций в крови. Тем не менее, у нескольких пациентов абсолютные показатели были относительно большими, около 1 мкг/мл ликвора [78], что не всегда достаточно для действия на возбудителя.

Гематоэнцефалический барьер является почти непреодолимым препятствием для антибиотиков аминогликозидной группы (стрептомицин, канамицин, гентамицин, тобрамицин и др.). В СМЖ больных с непораженными оболочками мозга они или не определяются или их находят в очень небольших количествах. Например, максимальная концентрация канамицина в СМЖ после его введения внутримышечно в дозе 1,0 г не превышает 0,2–0,6 мкг/мл, что составляет не более 4 % от максимальной концентрации в крови. Если в крови антибиотик находят около 12 ч, то в СМЖ — 4 ч. Только при изучении концентраций канамицина в СМЖ детей первого месяца жизни отметили, что если мозговые оболочки не поражены, то его можно обнаружить в течение первых 12 ч после инъекции в количестве около 1,0 мкг/мл. Этот уровень был в 6–8 раз меньше содержания антибиотика в крови. Как правило, концентрации канамицина в СМЖ бывают значительно ниже лечебных для большинства штаммов грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

В ряде исследований было изучено проникновение гентамицина в СМЖ детей и взрослых при различной патологии, в том числе менингитах. Это определило некоторую неоднозначность полученных авторами данных. У взрослых антибиотик был найден в ликворе в концентрациях, не превышающих 1 мкг/мл; в ряде образцов антибиотик найден не был. У детей при воспалении мозговых оболочек содержание антибиотика было большим. Оно составляло 10–25 % от содержания в крови. Иногда отмечали в СМЖ относительно существенные концентрации — 3–5 мкг/мл.

Стрептомицин после его парентерального введения в дозах 500 000–1 000 000 ЕД (500–1000 мг) однократно и повторно проникает в СМЖ, но концентрации его при этом малы и обычно не превышают 5 % от концентрации в крови. Выводится стрептомицин из ликвора быстро, в отдельных случаях уже через 3 ч после введения

его обнаружить не удалось. По некоторым наблюдениям, у взрослых при отсутствии каких-либо патологических изменений со стороны оболочек мозга гематоликворный барьер для стрептомицина практически непроницаем. При изучении концентраций в ликворе амикацина и нетилмицина они были обнаружены в количествах, не превышающих 1–7 % от содержания в крови.

Фторхинолоны по своей способности проникать в ликвор занимают, условно говоря, промежуточное положение между теми препаратами, которые не создают в СМЖ лечебно значимых концентраций, и теми, которые таким свойством обладают [6, 9, 32, 56, 124]. При неповрежденных мозговых оболочках (подчеркнем это обстоятельство) офлоксацин и пефлоксацин были найдены в ликворе в концентрациях, составляющих 30–50 % от содержания в крови, спарфлоксацин — до 30 %, левофлоксацин — до 40 %. Ципрофлоксацин и флероксацин проникали в ликвор в меньших концентрациях — 10–20 % от содержания в крови. Бактериальный воспалительный процесс заметно повышал уровень фторхинолонов в СМЖ. При бактериальном менингите концентрация ципрофлоксацина в ликворе увеличивалась в 2–3 раза (до 70 % от содержания в крови). В 1,5–2 раза увеличивались концентрации офлоксацина, левофлоксацина, пефлоксацина. Хотя фторхинолоны пока не нашли стабильного применения при бактериальных поражениях центральной нервной системы, по мнению некоторых авторов, они перспективны при данной патологии именно в силу способности проникать через гематоэнцефалический барьер.

Очень по-разному проникают через гематоэнцефалический барьер антигрибные препараты. Он, практически, непреодолим для амфотерицина В. Это было продемонстрировано в эксперименте и клинических условиях. Имобилизованные формы амфотерицина В (липосомальная, коллоидная) данное свойство препарата не изменили. Плохо проникают через мозговые оболочки в ликвор итраконазол и кетоконазол. В то же время флюконазол создает в СМЖ концентрации, составляющие от 50 до 90 % от содержания в крови. По некоторым данным препарат способен создавать в ликворе концентрации, превышающие уровень в крови за счет медленной элиминации.

Среди противотуберкулезных препаратов активно проникают в ликвор пиразинамид, изониазид, этамбутол (80–105 % от концентраций в крови). Терапевтически значимые концентрации в СМЖ создает рифампицин.

Концентрация антибиотиков в СМЖ не является одной и той же в различных отделах центральной нервной системы. Полный обмен ликвора происходит в той или иной области с неодинаковой часто-

той. В эксперименте было установлено, что у кошек СМЖ меняется в субарахноидальном пространстве 4–5 раз, боковых желудочках — 17, III желудочке — 60, IV желудочке — 70 раз. СМЖ образуется преимущественно сосудистыми сплетениями желудочков мозга (вопрос о роли внежелудочковых структур не считается решенным). Это предполагает определенную последовательность в дальнейшем распространении СМЖ, направление ее тока. Найдена зависимость между колебательными движениями СМЖ и пульсацией крупных сосудов мозга, дыхательными движениями, движениями головы и позвоночника при передвижении тела в пространстве. Увеличение дыхательных движений и интенсивности мышечных сокращений вызывает усиление колебательных потоков. Все сказанное, вероятно, может объяснить разную концентрацию антибиотиков в СМЖ различной локализации в тех случаях, когда препараты вводят парентерально или внутрь. Это же определяет тот факт, что эндOLUMбальное или субОКЦИПЕТАЛЬНОЕ введение антибиотика не обязательно предполагает создание его высокой концентрации в желудочках мозга даже в том случае, если патология не ограничивает циркуляцию СМЖ. Данное обстоятельство, в частности, было прослежено при изучении концентрации хлорамфеникола у детей с гидроцефалией, вентрикулитом и менингитом.

Экспериментальные и клинические наблюдения (число их сравнительно невелико) показывают, что большинство антибиотиков могут быть обнаружены в ткани мозга только в небольших концентрациях. Это касается бета-лактамов, аминогликозидов, тетрациклинов, макролидов и некоторых других, содержание которых в мозговой ткани составляет от 1 до 10–20 % от уровня в крови. При низкой концентрации препаратов в крови они зачастую через гематоэнцефалический барьер в мозг не проникают. Доказанное исключение составляет лишь хлорамфеникол (левомицетин).

До сих пор нет достаточных данных о влиянии воспаления на проникновение антибиотиков в ткань мозга. Подчеркнем, не в СМЖ, а именно в мозг. Если при менингитах, преимущественно бактериальных, гнойных, заметное увеличение концентрации антибактериальных препаратов в СМЖ является установленным фактом и целенаправленно используется в клинической практике, то значимость воспаления мозговых оболочек для проникновения химиотерапевтических средств в ткань мозга экспериментально и клинически подтверждена мало. Приведенные далее в разделе о фармакокинетике при патологии данные о содержании антибиотиков в гное при абсцессах мозга представляют собой довольно пеструю картину, не позволяющую сделать определенные выводы.

Как отмечено, особые свойства хлорамфеникола (липофильность, ограниченное связывание белками сыворотки крови) определили его проникновение в ткань мозга в относительно больших концентрациях, превышающих иногда содержание антибиотика в крови. Препарат был найден в ткани мозга больных, получавших хлорамфеникол в общепринятых дозах, в концентрации от 9 до 60 мкг/г. Патология, которая определила необходимость оперативного вмешательства, во время которого удаляли фрагмент ткани мозга, не была связана с воспалением. В то же время установлено, что плохо проникают через гематоэнцефалический барьер в ткань мозга больных антибиотики аминогликозидной группы, бета-лактамы, линкозамиды, ванкомицин, макролиды. Об этом говорят как экспериментальные исследования, так и немногочисленные клинические наблюдения.

В сравнительном плане определенное представление о проникновении антибиотиков в мозг дают клинические данные Р. Крамер и соавт. (1969), которые показали следующие соотношения концентраций антибиотиков в ткани мозга и крови человека: соответственно для ампициллина 1 : 56, для бензилпенициллина 1 : 23, для цефалоридина 1 : 20, для цефалотина 1 : 7, для левомецитина (хлорамфеникола) 9 : 1. Некоторые исследователи в разные сроки наблюдения (от момента введения препаратов) дают несколько иные соотношения. Однако тенденции во всех случаях одинаковы и не вызывают сомнений: в ткани мозга человека концентрации антибиотиков (кроме левомецитина) малы и значительно уступают содержанию антибиотика в крови.

Поскольку авторы выполнили свои исследования в клинических условиях (ткань мозга была взята во время оперативных вмешательств), представляют интерес абсолютные цифры, характеризующие концентрации антибиотиков в этом органе: цефалотин (доза 2,0 г внутривенно) — 0,4–3,0 мкг/г; цефалоридин (доза 2,0 г внутривенно) — 0–1,97 мкг/г; бензилпенициллин (доза 3,2 млн ЕД, внутривенно) — 0–1,38 мкг/г, ампициллин (доза 2,0 г, внутривенно) — 0–2,0 мкг/г. В ряде исследованных образцов антибиотика найдены не были. Несколько иные результаты были получены при изучении проникновения в мозг азитромицина. В отличие от незначительных концентраций в ликворе в ткани мозга его находили до 3,6 мкг/г. Однако разброс результатов исследований был очень велик. В некоторых случаях содержание антибиотика в ткани мозга было очень небольшим. Важно, однако, что в мозге его было больше, чем в крови [73]. Уровень линкозамидов в ткани мозга после их внутривенного введения в дозе 40–50 мг/кг колебался в пределах от 0,55 до 1 мкг/г, что составляло около 10 % от содержания в крови или менее.

Рифампицин проникает в ткань мозга в небольших количествах. В экспериментальных исследованиях В. П. Яковлев нашел в ткани мозга животных после его внутривенного введения в концентрациях, составляющих около 1 % от содержания в крови. При этом время пребывания антибиотика в мозге было меньшим, чем в крови. После орального введения рифампицин в мозге обнаружен не был. Это же в эксперименте было подтверждено В. Г. Королевой и И. П. Фоминой.

В клинических условиях проникновение рифампицина в ткань мозга было изучено у больных, подвергнутых операции по поводу опухоли. Антибиотик вводили внутривенно в дозе 600 мг. В неповрежденной ткани концентрация рифампицина составляла от 0,16 до 0,4 мкг/мл гомогената мозга, что не превышало 2–3,9 % от уровня в крови. Заметно большие количества антибиотика были найдены в ткани опухоли мозга — от 0,36 до 3,9 мкг/мл, что составляло в нескольких наблюдениях 20–40 % от концентрации в крови. Усредненные величины были: в крови 10,0 мкг/мл, в интактной ткани мозга — 0,29 мкг/мл, в ткани опухоли — 1,37 мкг/мл, в подлежащей к опухоли ткани — 0,62 мкг/мл.

3.2.5. Концентрация в костной ткани

Изучению содержания антибиотиков в костной ткани в целом уделено серьезное внимание. Поскольку противомикробные препараты являются важнейшим компонентом лечения остеомиелита и профилактики гнойных осложнений при травме, естественна заинтересованность врачей в тех из них, которые способны проникать в кость в больших концентрациях и депонироваться в ней. В то же время последнее обстоятельство, способность некоторых антибиотиков длительно сохраняться в больших количествах в костной ткани, вызывает озабоченность с точки зрения их влияния на остеогенез и репаративные процессы при переломах [3, 5, 8].

Существующая по данному вопросу информация весьма противоречива даже применительно к одному и тому же лекарственному веществу. Это связано с методическими сложностями при определении содержания антибиотиков в кости. Единой методики нет и не все существующие ее варианты представляются корректными [7]. Проблемным является извлечение антибиотика из костного фрагмента. Для этого последний должен быть механически разрушен и обработан адекватным данному антимикробному препарату экстрагирующим раствором, что далеко не всегда просто. Кроме того, концентрация антибиотика в губчатом слое, плотном веществе, костном мозге, соединительно-тканых образованиях, надкостнице может быть различной, порой существенно. Тем не менее, закономерности

очевидны и, исходя из сравнительно многочисленных данных, можно сделать определенные обобщения. Концентрация антибиотика в костной ткани связана прежде всего со свойствами препарата. Условно можно выделить две группы препаратов: те, которые концентрируются и накапливаются в кости (в этом случае содержание препарата в крови может быть меньше или такой же, как в крови) и те, которые быстро выводятся из кости (в этом случае, как правило, на всех сроках наблюдения концентрация в крови заметно больше, чем в костной ткани). К первой группе принадлежат линкозамиды, а также (с оговорками о чем дальше) тетрациклины, макролиды, фторхинолоны.

Важную роль играют доза препарата и путь его введения. Последний фактор имеет очень большое значение. Внутриаартериальное введение антибиотиков в магистральный сосуд, обеспечивающий кровоснабжение пораженной области, введение препарата под жгут внутривенно или в костномозговой канал, способно создать достаточно большие концентрации в костной ткани. На проникновение антибиотика в пораженную область решающее влияние оказывает характер патологии; нарушение кровоснабжения, образование свободно лежащих фрагментов практически исключает сколь-нибудь значимое содержание в них антибиотика со всеми вытекающими отсюда клиническими последствиями.

Бета-лактамы антибиотики дают сравнительно небольшие концентрации в костной ткани и, как правило, не накапливаются в ней. Бензилпенициллин, введенный экспериментальным животным внутримышечно в дозе 50 мг/кг, был обнаружен в бедренной и нижнечелюстной кости в концентрациях, не превышающей 1 ЕД/г причем через 2–3 ч антибиотик практически полностью исчезал из костной ткани. Очень небольшие концентрации бензилпенициллина после парентерального (внутримышечного, внутривенного) введения его в общепринятых дозах были обнаружены в костной ткани больных. Есть сообщение о том, что пенициллин вообще не удавалось найти в костных фрагментах, взятых при оперативном вмешательстве.

Ампициллин в подвздошной кости после его внутримышечного введения в дозе 10 мг/кг был обнаружен в концентрациях, не превышающих 5 мкг/г; они были в 2,5–5 раз меньше его содержания в крови. Концентрация антибиотика в губчатом веществе была несколько меньше, чем в плотном веществе и надкостнице.

При обширных реконструктивных операциях на тазобедренном суставе ампициллин (после его предварительного внутривенного введения в дозе 2 г) был обнаружен в костных фрагментах в концентрации 11 мкг/г, что составляло треть от его концентрации в крови.

В этой же серии наблюдений уровень флюклоксациллина после его введения внутривенно в дозе 2,0 грамма не превышал 20 % от уровня в крови.

Карбенициллин, который вводили внутривенно в весьма большой дозе (5 грамм каждые 4 часа) был обнаружен в ткани шейки бедра через 1,5 ч после инъекции в количестве, составляющем около 11 % от концентрации в крови (около 1 мкг/г). В другом наблюдении, в костном фрагменте шейки бедра, взятом через 30 мин после введения антибиотика, карбенициллин обнаружить не удалось, в то же время содержание его в крови достигало 155 мкг/мл. Пиперациллин был найден в плотном слое и в губчатом слое кости человека в количествах, не превышающих 13–17 мкг/г, что составляло не более 10–20 % от концентрации в крови.

Оксациллин через час после внутривенного введения 1,0 г больным с различными заболеваниями бедренной кости и подвергнутых оперативному вмешательству был обнаружен в удаленных костных фрагментах в концентрациях, не превышающих 3–4 мкг/г, а в ряде случаев менее 1 мкг/г. Метициллин, введенный внутривенно больным в такой же дозе найден через час в бедренной кости в широком диапазоне концентраций. Содержание антибиотиков в кости было заметно меньшим, чем в сыворотке крови: для оксациллина соотношение было (в среднем) 1 : 5, однако в ряде случаев различия были существенно большими.

Цефалоспорины также были найдены в костях в сравнительно небольших количествах и короткие промежутки времени. Показательны в этом отношении экспериментальные исследования, из которых следует, что содержание в костной ткани цефалотина, цефазолина и цефалоридина после подкожного введения и цефалексина после введения внутрь составляло в среднем не более 20–25 % от концентрации в крови, а зачастую было заметно меньшим.

Изучение концентраций ряда цефалоспоринов (цефазолин, цефменоксим, цефтриаксон и др.), введенных внутримышечно, в плотной кости и ее губчатом веществе у людей выявили сходные закономерности; антибиотики находили в количествах не более 5–6 мкг/г, они быстро исчезали из костной ткани. В те же сроки уровень их в крови был в 3–4 раза большим. В течение нескольких часов концентрация цефалоспоринов в костной ткани уменьшалась до следовых количеств. В серии наблюдений вообще не удалось выявить присутствие цефалотина и цефазолина в бедренной кости после парентерального введения антибиотиков в сравнительно больших дозах, хотя в крови их концентрации были значительны.

Травма и воспалительные процессы, приводящие к нарушению кровоснабжения пораженного участка, уменьшали содержание цефалотина и цефазолина в костной ткани в 2 раза.

Азтреонам был обнаружен в костной ткани животных и человека в очень небольших количествах, которые не имели терапевтического значения.

Антибиотики аминогликозидной группы могут быть причислены к числу препаратов, чьи концентрации в костной ткани невелики. В костях они не депонируются. Как правило, содержание канамицина, гентамицина, тобрамицина, стрептомицина в крови значительно превышает их содержание в костной ткани; лечебные концентрации в последнем случае наблюдают более короткий период времени (около 4–5 ч или менее). Эти положения хорошо иллюстрируют давние разносторонние исследования Н. Rosin и соавт. (1974). Больным вводили гентамицин в дозе 80 мг внутривенно в различные сроки до операции. Во время хирургического вмешательства брали фрагменты проксимальной части бедренной кости, а также костный мозг и изучали содержание в них антибиотика. Было показано, что в плотных участках костной ткани содержание гентамицина в течение первого часа после введения не превышало 0,3–0,6 мкг/г, а позднее было менее 0,15 мкг/г антибиотика. В крови его было в 10–20 раз больше. Больше его оказалось и в костном мозге, хотя различие было существенно меньшим. В красном костном мозге в течение первого часа после инъекции концентрация гентамицина была 0,4–1,7 мкг/г и в течение второго часа 0,3–1,0 мкг/г. В желтом костном мозге его содержание было в 2 раза меньшим, чем в красном. Гентамицин не обнаружили в шейке бедра через 1–2 ч после его внутримышечного введения в дозе 1,7 мг/кг; в то же время в крови было от 4 до 7 мкг/мл антибиотика.

Эти наблюдения подтверждаются исследованиями ряда других авторов, по материалам которых в костях можно обнаружить около 2,4 % антибиотика.

Линкозамиды (линкомицин и его 7-хлор производное, клиндамицин) привлекают к себе внимание способностью длительно сохраняться в активной форме в костной ткани, накапливаться в ней и лишь постепенно выводится из нее после окончания курса лечения. Этому вопросу посвящен ряд исследований, экспериментальных и клинических, в том числе автора, которому довелось изучать фармакокинетику отечественного 7-хлор-7-дезоксиплинкомицина (хлолинкоцина). Они дали в целом сходные результаты. Так, однократное введение линкомицина орально в дозе 100 мг/кг животным показало, что антибиотик очень быстро проникает в трубчатые кости: уже

через 15–30 минут его концентрации в них значительно (в 8–14 раз) превышали концентрации в крови. В дальнейшем эти различия хотя и были несколько меньшими, однако неизменно прослеживались в течение всего срока наблюдения. В другой серии экспериментов отмечено, что выведение линкомицина из кости происходит медленнее, чем из крови. К 5 ч после введения различие становилось трехкратным — в костной ткани антибиотика было больше.

Не всем исследователям удалось отметить такие количества линкомицина и 7-хлор-7-дезоксиплинкомицина в кости, которые были бы больше их содержания в крови, но в этих случаях величины, отмеченные в том и другом субстрате, мало различались. Как уже подчеркивалось, вариабельность результатов во многом определяется методическими сложностями при изучении содержания лекарственных веществ в костях. В этом отношении интерес факт извлечения линкозамидов из трубчатых костей кроликов с помощью некоторых органических растворителей через 6 суток после однократного введения антибиотика в терапевтической дозе (10 мкг/кг). В то же время из костей этих же животных извлечь линкомицин буферными растворами не удалось.

Концентрация линкозамидов после их парентерального введения в различных костях может существенно отличаться; в частности содержание в бедренной кости оказалось большим, чем в нижнечелюстной.

В ряде исследований установлено, что антибиотики длительно сохраняются в лечебных концентрациях в костном мозге. В этом субстрате и крови их количества обычно были близки. При терапии заболеваний возможны нетрадиционные методы введения антибиотиков, что меняет их фармакокинетику.

С. С. Березкина отметила чрезвычайно большие концентрации линкомицина в костной ткани конечностей экспериментальных животных при его внутривенном введении ниже жгута, наложенного на выключенную из кровообращения конечность. Однако показательны в этом случае были не абсолютные цифры (их происхождение очевидно), а то, что после удаления жгута препарат длительно, не менее суток сохранялся в исследованных костных фрагментах (в среднем 1 мкг/г). Такие же данные были получены этим же автором при изучении содержания линкомицина в костях пальцев больных глубокими панарициями. После снятия манжетки (жгута) концентрация линкомицина быстро падала, однако даже через 24 ч его находили в кости в количестве 8 мкг/г, а через 48 ч — 0,5 мкг/г. По мнению автора, депонирование линкомицина в пораженных тканях происходит более интенсивно, чем в здоровых. Характерно, что

в крови на этих же сроках антибиотик или находили в значительно меньших концентрациях, или его вообще обнаружить не удавалось.

Информация о содержании макролидов в костной ткани не всегда однозначна, однако, в целом можно считать, что эритромицин длительно сохраняется в костях, и его концентрация в них, в основном, близка к концентрации в крови или превышает ее. Показательны в этом отношении экспериментальные данные, из которых следует, что после введения разных доз антибиотика животным внутрь, его можно было обнаружить в трубчатых костях 12 ч и более, причем обычно в большем количестве, чем в сыворотке крови.

Рифампицин в эксперименте с использованием радиографического метода был обнаружен в губчатом веществе позвонков. Биологическим методом после введения препарата в терапевтической дозе (10 мг/кг) экспериментальным животным удалось обнаружить в костной ткани его небольшие количества (до 0,3 мкг/г), которые были в 3–6 раз меньше, чем в крови.

Способность тетрациклинов накапливаться и длительно сохраняться в костях долго являлась предметом пристального внимания врачей, поскольку с ней связывают определенные проявления повреждающего действия этих антибиотиков у детей, прежде всего на развитие зубов. Существует довольно разнообразная информация о сроках пребывания тетрациклинов в костной ткани; они исчисляются и несколькими днями, и несколькими месяцами. Работы, проведенные с использованием биологического метода определения их концентрации, обычно ограничивают время пребывания тетрациклинов в костях 2–3 сутками. Следует напомнить, что биологическая методика позволяет определять содержание противомикробного вещества в любом биосубстрате количественно, но при условии, если оно активно (инактивированный продукт не улавливается). Флюоресцентный метод, основанный на способности антибиотиков тетрациклиновой группы флюоресцировать в ультрафиолетовом свете, выявил присутствие тетрациклинов в костях более длительный период. Метод позволяет судить, как долго само вещество (вне зависимости от его антибиотических свойств) сохраняется в тканях. Есть основание считать, что большая часть антибиотика, флюоресцирующего при исследовании костной ткани спустя несколько дней после его введения, преимущественно инактивна. Однако возможность повреждающего действия самого химического вещества при этом не исключается.

В эксперименте найдено, что введение тетрациклина внутрь обеспечивает поддержание сравнительно больших концентраций активного тетрациклина в трубчатых костях, около 2-х суток, кото-

рые были на отдельных сроках в 2–3 раза большими, чем концентрации антибиотика в крови, в последнем субстрате тетрациклин находили не дольше 24 ч.

После парентерального введения тетрациклина животным флюоресценция в костной ткани возникает почти мгновенно, а при введении внутрь — через 15 мин, причем интенсивность ее в последнем случае бывает сходной вне зависимости от дозы препарата. Интенсивность флюоресценции как при внутримышечном, так и оральном введениях увеличивается в течение 1 часа, а затем в течение суток несколько снижается, не меняясь в дальнейшем.

С. С. Березкина нашла морфолинметилтетрациклин в костных фрагментах, полученных при операции по поводу глубокого панариция в концентрации около 1 мкг/г через 2 сут после внутривенного введения под жгутом. Последний снимали через 20 мин после инъекции, что говорит о депонировании антибиотика в костной ткани.

В эксперименте Ю. И. Седлецкий, изучая фармакокинетику морфолинметилтетрациклина после внутривенного и внутрикостного введения, показал, что однократное введение антибиотика внутривенно создает в костной ткани длительно сохраняющиеся сравнительно сходные концентрации (от 3 до 7,7 мкг/г) в течение суток. В крови в течение первых 6 ч содержание антибиотика было большим, затем оно в обоих биосубстратах было сходным (до 12 ч), а далее наблюдали более быстрое очищение крови от антибиотика. В кости оставались относительно большие его количества (3,3–0,7 мкг/г). Значительные концентрации были обнаружены в дистальной части кости после введения тетрациклина внутрикостно ниже жгута, наложенного на конечность. Антибиотик был найден в костных фрагментах более 6 сут.

Линезолид, первый из оксазалидинонов, нашедших клиническое применение, проникает в плотную ткань кости и создает в ней концентрацию, составляющую 25–30 % от содержания в крови. В костном мозге концентрация составляет более половины от концентрации в крови. Через час после внутривенного введения 600 мг линезолида больным с хроническим остеомиелитом в гомогенате костной ткани было найдено 1,2–8,3 мкг/мл антибиотика, в костном мозге — 8,0–14,1 мкг/мл, в плазме крови — до 27 мкг/мл [84, 95]. В других исследованиях были получены сходные данные, говорящие о том, что линезолид в плотную и губчатую ткань кости проникает в количествах, заметно меньших, чем его концентрации в крови. Однако они были достаточны для подавления кокковой микрофлоры.

Фторхинолоны найдены в костной ткани после их орального и парентерального введения. Е. Н. Падейская и В. П. Яковлев (1998)

подразделяют фторхинолоны на те, которые создают в костной ткани концентрации, близкие к концентрациям в крови или превышающие их (флероксацин, офлоксацин); те, содержание которых составляет более половины содержания в крови (ломефлоксацин, темафлоксацин), и на создающих небольшие концентрации, менее половины от уровня в крови (ципрофлоксацин, эноксацин, пefлоксацин). Тровафлоксацин был обнаружен в костной ткани человека в концентрациях от 1 до 3 мкг/г в течение 7 ч после введения, причем они составляли от 50 до 90 % от его содержания в крови [56].

Несмотря на анатомическую близость проникновение антимикробных препаратов в суставы (суставную жидкость, соединительнотканые образования) несколько иное, чем в костную ткань. Антибиотики сравнительно хорошо проникают в просвет суставов. Концентрация линкомицина в синовиальной жидкости составляет около 60 % от его концентрации в крови. Внутримышечное введение гентамицина в дозе 1–1,5 мг/кг больным с нетравматическим артритом обеспечивает поддержание его концентрации в суставной жидкости в течение 2 ч от 2,5 до 5,5 мкг/мл, что не отличалось существенно от уровня антибиотика в крови.

Бактерицидные количества гентамицина были обнаружены в гнойном содержимом коленного сустава в течение 8 ч после внутримышечной инъекции. Это же оказалось свойственно и некоторым другим антибиотикам аминогликозидной группы (канамицин, амикацин). Канамицин нашли в синовиальной жидкости через 3 ч после введения в концентрации, большей, чем в крови. Затем в течение 6 ч она понижалась до суббактериостатической. При травматическом артрите продемонстрирована способность канамицина проникать в синовиальную жидкость и экссудат в не меньших количествах, чем обнаруживаемые в плазме крови. При суточной дозе 15 мг/кг (внутримышечное введение) его концентрация в течение 2 ч после инъекции была 14–21 мкг/мл. Показано, что присутствие крови в синовиальной жидкости существенно не влияет на содержание в ней антибиотика. В целом, очевидно, что аминогликозиды способны создавать достаточно высокие концентрации во внутрисуставной жидкости.

Пенициллины и цефалоспорины также проникают в суставы. Показано, что при травматическом артрите при оральном введении ампициллина в суточной дозе 2,0 г его содержание в суставной жидкости достигает 0,5–5 мкг/мл, что составляет на разных сроках после введения 50–150 % от концентрации в крови. Самые низкие значения отмечались при значительном количестве крови в суставе. Бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, клоксациллин,

метициллин создают в синовиальной жидкости концентрации, сходные с концентрацией в крови.

Оксациллин, введенный внутривенно пациентам с неинфекционными заболеваниями костей и суставов в дозе 1,0 г, был обнаружен в жидкости сустава, в основном взятой при артропластике, в концентрации 0,3–5,6 мкг/мл (в среднем 1,8 мкг/мл).

Внутривенное введение 1,0 г цефалотина уже через 20 мин позволяет обнаруживать его во внутрисуставной жидкости в концентрации от 5 до 10 мкг/мл. В синовиальной жидкости в лечебных концентрациях обнаружены цефазолин, цефотаксим, цефуроксим, цефтриаксон. Цефиксим, введенный орально, найден в синовиальной жидкости больных в концентрации, составляющей около 70 % от содержания в крови [142].

Тетрациклины создают в суставной жидкости концентрации, близкие к таковым в сыворотке крови. Тетрациклин после однократного приема в дозе 250 мг был обнаружен в неинфицированной суставной жидкости больных артритом через 1,5 ч после приема в концентрации 0,1 мкг/мл, что заметно меньше, чем в крови, однако на последующем отрезке времени содержание антибиотика в обоих субстратах оказалось сходным. Наибольшее количество его в синовиальной жидкости было отмечено через 2–12 ч (0,41–2,51 мкг/мл). Изучение проникновения в полость сустава других антибиотиков тетрациклиновой группы (доксидина, миноциклина) выявило сходные тенденции.

Наблюдения ряда авторов, использовавших для лечения больных также окситетрациклин, хлортетрациклин, метациклин, в целом показали, что уровень антибиотиков этой группы в суставной жидкости достаточен для лечения инфекционных артритов.

Линезолид был найден в тканях суставов человека в концентрации 7–16 мкг/мл, что составляло около 70 % от его концентраций в крови.

3.2.6. Концентрация в мышцах

Динамика концентрации антибиотиков в ткани поперечно-полосатых мышц обычно отражает изменение их уровня в крови, однако абсолютные показатели содержания антибиотиков в мышцах, как правило, меньше. Как отмечалось ранее, гистогематический барьер в мышцах оказался достаточно селективным, лимитирующим поступление лекарственных препаратов в мышечную ткань. Хотя, надо подчеркнуть, он не столь труднопреодолим, как, например, гематоэнцефалический барьер и некоторые другие. Кроме того, селективность для отдельных антимикробных препаратов различна.

Несколько условно антимикробные препараты можно разделить на две неравные группы: те, концентрации которых в поперечно-полосатых мышцах близки к таковым в крови, и те, содержание которых в мышечной ткани не превышает 50 % от наибольших концентраций в крови. К первым можно отнести фторхинолоны, тетрациклины, ко второй — бета-лактамы, аминогликозиды, макролиды, фосфомицин. Промежуточное положение занимает рифампицин, данные о проникновении которого в мышцы противоречивы.

Бензилпенициллин после его внутримышечного введения обнаружен в мышцах в 2–7 раз меньших концентрациях, чем в крови, и только через 3–4 ч, когда концентрации в крови достигали минимальных значений, они оказывались близкими. Ампициллин, введенный внутрь в суточной дозе 1,0 г, найден в мышечной ткани в количестве от 0,12 до 0,95 мкг/г. После внутримышечного введения оксациллина в интактной мышце его содержание оказалось в 3–10 раз меньше, чем в крови. В месте инъекции его количества были велики в течение первого часа, однако затем шло быстрое очищение ткани.

Пиперациллин после внутривенного введения был обнаружен в тканевой жидкости мышц волонтеров в концентрациях, близких к таковым в крови. Однако при нарушениях кровообращения у больных людей концентрация в мышечной ткани резко уменьшалась, составляя 10–20 % от уровня в крови [107].

В опытах на животных показано, что цефалоспорины ограниченно проникают в мышечную ткань. Так, цефазолин был обнаружен в мышце в количествах, составляющих около 5 %, а цефалотин — около 10 % от концентраций в крови. Ряд других цефалоспоринов был обнаружен в мышце в еще меньших количествах.

В исследованиях, выполненных на добровольцах, цефпиром был найден в тканевой жидкости мышц в концентрациях от 70 мкг/мл через 40 мин после внутривенного введения 2 г препарата, до 8–9 мкг/мл через 6 ч после введения. В разные промежутки времени они составляли от 20 до 90 % от концентраций в крови. Содержание цефодизима в мышечной ткани после введения внутривенно 2 г было в 3–6 раз меньше, чем в крови, однако абсолютные показатели оказались достаточно велики — от 70 до 20 мкг/мл [106].

По экспериментальным данным, после введения тетрациклинов в дозах, близких к терапевтическим, концентрации в мышечной ткани и крови были сходными или несколько меньшими в мышце. Различные тетрациклины по-разному проникали в мышечную ткань: наименьший уровень создавал тетрациклин, наибольший — доксициклин. Содержание последнего было существенным даже через 24 ч (около 0,4 мкг/г).

Антибиотики-макролиды, как было показано в эксперименте и при оперативном пособии у больных, проникают в мышечную ткань в небольших концентрациях, составляющих не более половины от их концентрации в крови.

Эритромицин после его введения внутрь больным в обычных лечебных дозах обнаруживался в мышечной ткани в течение 6 ч в концентрациях от 0,6 до 0,2 мкг/г, что было в 2–3 раза меньше содержания в крови.

Кларитромицин после перорального введения в дозе 250 мг был обнаружен в мышечной интерстициальной жидкости в концентрациях менее 0,1 мкг/мл, которые составляли не более 10 % от содержания в крови. После введения 500 мг концентрации кларитромицина в мышце были около 0,1 мкг/мл. Однако соотношение между содержанием антибиотика в крови и мышечной ткани оставалось таким же, как указано выше [152]. Диритромицин найден в тканевой жидкости мышцы в концентрациях от 0,03 до 0,2 мкг/мл, что было в 3–10 раз меньше его концентраций в крови в разные сроки после перорального введения 250 мг [106].

Новые макролиды, кетолиды, не отличаются в этом отношении от других препаратов [62]. После перорального введения волонтерам 800 мг телитрамицина он был найден в мышечной ткани в концентрациях, составлявших десятые доли мкг, но не более 0,2 мкг/мл мышечного перфузата. В то же время в крови наибольшая концентрация телитрамицина составляла 1,0–1,2 мкг/мл. И только к концу срока наблюдения через 8 ч после приема различие между концентрацией в мышце и крови стало менее существенным (двукратным). В то же время различие между максимальной концентрацией в крови и мышце было шестикратным.

Тейкопланин после внутривенного введения больным, подвергнутым оперативному вмешательству, найден в мышечной ткани в наибольшей концентрации (в среднем) 6,7 мкг/г через 1–2 ч после введения, а через 8 ч — не более 2 мкг/г. Во всех случаях эти количества были значительно меньше концентраций в крови, которые в адекватные промежутки составляли в среднем 43 мкг/мл и около 3,5 мкг/мл [59].

Фосфомицин, введенный внутривенно, создает в мышечной ткани концентрации, которые в 1,5–2 раза меньше, чем в крови. Особенно заметным было различие в первые 2 ч после инъекции. При введении антибиотика в дозе 4 г наибольшая концентрация в крови была около 150 мкг/мл, в мышце — 60–70 мкг/мл, при дозе 8 г соответственно около 280 мкг/мл и 130–140 мкг/мл. Через 6 ч при меньшей дозе концентрации были 25 мкг/мл и 15 мкг/мл, при удвоенной — 50 мкг/мл и около 20–25 мкг/мл.

Линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) ограниченно проникают в мышечную ткань [3, 5]. Линкомицин найден в мышечной ткани экспериментальных животных в количествах, составляющих около 50 % от его максимальной концентрации в крови. Однако очищение мышц шло медленнее, и это через 8 ч от введения определило его большие количества в мышцах, чем в сыворотке крови, но только на поздних сроках исследования. При изучении автором отечественного 7-хлор-7-дезоксипенициллина (хлорамфеникол, клиндамицин) в мышцах лабораторных животных антибиотик был найден в количествах, не превышавших 10–30 % от концентрации в крови (до 0,2 мкг/г).

Рифампицин в экспериментальных исследованиях с использованием меченого препарата (т. е. радиометрическим методом) был обнаружен в мышечной ткани в концентрациях, совпадающих с содержанием в крови или даже несколько больших. Однако при прямом методе определения активного соединения (микробиологический метод) результаты оказались заметно скромнее. В исследованиях, выполненных автором на различных видах лабораторных животных с применением препарата в дозах от 0,5 до 10 мг/кг, рифампицин был обнаружен в концентрациях, составляющих 10–50 % от таковых в крови и не превышавших 0,3 мкг/г. Интересен и другой факт: рифампицин находили в мышце до 3 сут. И хотя концентрации были малы — 0,03–0,06 мкг, они были достаточны для подавления многих штаммов грамположительных кокков.

Концентрации антибиотиков аминогликозидной группы в мышцах, как правило, в 1,5–3 раза меньше, чем содержание в крови. По данным J. Schentag и W. Jusko (1977), в скелетных мышцах можно найти до 18,4 % от всего введенного гентамицина; однако в пересчете на грамм ткани концентрации оказались невелики, около 0,24 мкг. Определение содержания в поперечно-полосатых мышцах неомицина, канамицина, тобрамицина дало аналогичные результаты.

Фторхинолоны могут быть отнесены к тем противомикробным препаратам, которые по сравнению с другими антибиотиками несколько лучше концентрируются в мышцах. Согласно обзорным данным Е. Н. Падейской и В. П. Яковлева (1998), содержание таких препаратов, как ципрофлоксацин, эноксацин, спарфлоксацин в мышечной ткани близко или даже несколько превышает таковое в крови, а темафлоксацин создает в мышцах большие концентрации, чем в крови. Согласно исследованиям М. Brunner и соавт. [31, 32], концентрации ципрофлоксацина в мышечной ткани человека составляют (в разные сроки от момента введения) 60–90 % от уровня в крови, и препарат можно обнаружить в мышцах около 8 ч. Абсолютные

количества были невелики, от 0,7 мкг/мл через час после внутривенного введения 200 мг антибиотика до 0,1 мкг/мл через 8 ч. Считают, что на концентрацию фторхинолонов в мышечной ткани существенное влияние оказывает их связывание белками и что обнаруживают только несвязанную фракцию препаратов. В другом обзоре [107] новые фторхинолоны были отмечены в интерстициальной жидкости мышц добровольцев в концентрациях, составлявших 30–50 % от концентраций в плазме крови. В зависимости от способа введения они колебались в широких пределах, однако их лечебные количества сохранялись в ткани не менее 12 ч.

Левифлоксацин после его внутривенного введения создает в крови существенно большие концентрации, чем в мышечной ткани, только в течение первого часа, после чего содержание препарата в мышце составляет приблизительно половину от уровня в крови [164]. Отмечены существенные различия (иногда восьмикратные) между концентрациями левифлоксацина у разных больных, которым антибиотик был введен одним и тем же путем в одинаковой дозе.

Концентрации гемифлоксацина в интерстициальной жидкости мышечной ткани людей после его перорального введения в дозе 320 мг составляли около 10–30 % от концентраций в крови и не превышали 0,4 мкг/мл [72]. В пределах 0,1 мкг/мл они сохранялись до 10 ч от момента приема. Флероксацин после его перорального введения в дозе 400 мг был найден в тканевой жидкости мышечной ткани в концентрации (максимально) 3 мкг/мл, что составляло около 25 % от его содержания в крови. За 6 ч концентрация в мышце снизилась в 2 раза [106].

3.2.7. Проникновение в миокард

Содержание антибиотиков в мышце сердца во многом сходно с его проникновением в поперечно-полосатые мышцы. Как правило, находят, что его уровень в крови заметно выше, чем в мышечной ткани. Очищение последней от лекарственного вещества происходит быстро. Особенно это относится к антибиотикам бета-лактамной группы.

Согласно экспериментальным данным концентрация цефалоспоринов в мышце сердца составляет 10–20 % от концентраций в крови. Такие результаты получены, в частности, при изучении цефалотина, он быстро исчезал из ткани сердца. Содержание цефазолина в миокарде не превышало 10 % от его содержания в крови; очищение того и другого субстрата от антибиотика шло параллельно. Низкий уровень цефалоспоринов в мышце сердца прослежен при

изучении других антибиотиков этой группы (цефалоридин, цефуроксим).

Немногочисленные клинические наблюдения выявили сходные закономерности, хотя в некоторых случаях содержание цефалоспоринов было несколько большим, чем в эксперименте. Цефалотин в миокарде человека (ткань была получена при хирургическом вмешательстве) через 60 мин после введения препарата внутривенно в дозе 100 мг/кг был найден в концентрации 0,7–2,0 мкг/г. В различные промежутки времени содержание антибиотика в мышечной ткани было значительно меньшим, чем в крови. Цефазолин в миокарде человека был обнаружен в количестве от 6 до 38 мкг/г, что составляло около половины от концентрации в крови или было сходным с таковым.

Цефтриаксон обнаружен в миокарде больных во время операций на сердце (доза 1,0 г) с экстракорпоральным кровообращением в концентрациях 6–7 мкг/г [101].

Оксациллин найден в сердце в концентрации 3,76 мкг/г, что составляло около 10 % от его концентрации в крови. Обнаруживали антибиотик в ткани в 1,5–2 раза меньший промежуток времени, чем в крови.

Содержание бензилпенициллина в миокарде по радиографическим данным составляет около 40 % от содержания в крови.

Содержание в миокарде антибиотиков аминогликозидной группы невелико. По экспериментальным данным В. Г. Королевой, канамицин обнаруживается в нем в незначительных концентрациях. Содержание гентамицина как в эксперименте, так и биосубстрате, полученном от больных, не превышало 2,0 мкг/г. Отмечена возможность кумуляции гентамицина в ткани миокарда, однако, этот факт нуждается в дальнейшем изучении и подтверждении.

Линкомицин, введенный за 2–3 ч до взятия ткани мышцы сердца на исследование, был обнаружен в концентрации 11–19 мкг/г, что было близко к его концентрации в крови. Сходные закономерности были отмечены и в опытах на животных.

В эксперименте эритромицин и олеандомицин найдены в сердечной мышце в концентрациях, составляющих 40–60 % от их концентрации в крови.

Рифампицин единственный антибиотик, который был найден в миокарде в количествах, превышающих его уровень в крови. По некоторым экспериментальным наблюдениям, выполненным с использованием меченого антибиотика, содержание его в мышце сердца после внутривенного введения в дозе 20 мг/кг составило 35,5 мкг/г, что в 3 раза превышало концентрацию антибиотика

в крови. Прямое микробиологическое изучение водорастворимого препарата рифампицина не выявило столь заметного различия, однако, рифампицин был найден в концентрациях, близких к концентрациям в крови.

Противоречивы материалы о проникновении в миокард фторхинолонов. По некоторым данным [32], ципрофлоксацин создает в сердечной мышце концентрации, заметно меньшие, чем в крови. При введении тровафлоксацина, его содержание в миокарде оказалось таким же, как в крови или близким к нему. В обоих исследованиях наблюдения были сделаны с использованием меченых препаратов в опытах на добровольцах (т. е. определяли сцинтилляцию тканей, а не содержание активного компонента).

Концентрации тейкопланина в миокарде также варьировали в широких пределах. Чаще они составляли сравнительно небольшую часть содержания в крови (10–20 %), достигая в отдельных случаях 50 % и даже 80 % от концентрации в крови. В абсолютных цифрах концентрации тейлопианина достигали 50 мкг/г, снижаясь постепенно до 5 мкг/г, что было больше или достаточно для подавления грамположительных кокков [59, 100].

3.2.8. Проникновение в мягкие ткани (помимо мышц)

Возможность создания и поддержания лечебных концентраций в мягких тканях (помимо мышц, о чем дан специальный раздел) имеет большое значение для хирургической, травматологической и дерматологической практики. О проникновении антибиотиков в мягкие ткани судят по их содержанию в тканевой жидкости (искусственно вызванном волдыре, обычно с помощью кантаридина), в раневом отделяемом, жировой ткани и гомогенате кожи, взятых при оперативном пособии (последнее, однако, используют достаточно редко). Очевидно, что перечисленные биосубстраты очень различны и это, безусловно, влияет на проникновение в них лекарственных средств. При всей «пестроты» опубликованных данных можно отметить две закономерности, которые (за очень редким исключением) проявляются почти как правило:

– концентрация антибиотиков в мягких тканях (включая раневое отделяемое) меньше, чем в крови (кроме поздних часов после введения, когда это различие становится менее заметным);

– многие антимикробные препараты (но не все, о чем далее) определяются в небольших количествах в мягких тканях дольше, чем в крови.

Исследования, проведенные достаточно давно (Шлапоберский В. Я., 1951; Tan J., 1975, 1979; Simon C. [et al.], 1978; и мн. др.), пока-

зали, что пенициллины (бензилпенициллин, ампициллин, метициллин, оксациллин) проникают в интерстициальную жидкость и раневое отделяемое в концентрациях, заметно меньших, чем их концентрации в крови. Например, в эксперименте бензилпенициллин, введенный животным в больших дозах, создавал в крови через 1–2 ч после введения концентрации, в 10–20 раз большие, чем в раневом отделяемом. Однако очищение крови от антибиотика шло быстрее, и через 3–4 ч после инъекции в раневом отделяемом антибиотик еще в небольших количествах находили, в то время как в крови его не было. Клинические наблюдения дали аналогичный результат. В крови больных в первые часы после введения бензилпенициллина было значительно больше, чем в интерстициальной жидкости или раневом экссудате, но его остаточные количества (0,3 ЕД/мл) можно было обнаружить в последних до 12 ч, в то время как в крови антибиотика не было уже через 4–5 ч. Феноксиметилпенициллин был найден в интерстициальной жидкости в небольших концентрациях, которые в течение 2,5 ч после приема 4,5 млн ЕД колебались в пределах от 0,02 до 0,7 ЕД/мл [106].

Закономерности проникновения в тканевую жидкость ампициллина были такими же. Ампициллин, введенный больным перорально в дозе 1,0 г, был обнаружен в тканевой жидкости в концентрациях, составляющих 25–55 % от концентраций в сыворотке крови, 1,2–2,5 мкг/мл и 2–6 мкг/мл соответственно. По другим данным, полученным у волонтеров, которым ампициллин вводили в дозе 2,0 г внутрь, его концентрации в сыворотке крови в разные часы после приема колебались в пределах от 1,0 до 7,5 мкг/мл; в тканевой жидкости в те же сроки они были 0,3–1,8 мкг/мл, что составляло от 10 до 40 % от концентрации в крови. После внутривенного введения ампициллина в тканевой жидкости в течение 3 ч поддерживалось значительно большее содержание антибиотика, чем после орального введения. Показано, что различие между концентрацией в крови и биосубстрате в первый час было очень велико (более чем в 20 раз), в последующие два часа оно постепенно уменьшалось и к моменту очередной инъекции (через 4–6 ч) становилось минимальным. В абсолютных цифрах в течение первых 1,5 ч после внутривенного введения ампициллина концентрация препарата в тканевой жидкости достигала 10–13 мкг/мл.

По мнению ряда исследователей, цефалоспорины проникают в мягкие ткани несколько лучше, чем пенициллины (Berger S. [et al.], 1981; Stewart J. [et al.], 1984; и др.). Полученные данные не являются однородными, но авторы справедливо полагают, что абсолютные цифры, характеризующие проникновение антибиотиков в мяг-

кие ткани, слишком зависят от методологии выделения и определения лекарства, особенностей биосубстрата, в котором определяют цефалоспорины. Во всяком случае можно считать доказанным, что цефазолин, цефуроксим, цефрадин, цефаклор, цефалексин способны создавать в мягких тканях концентрации, достаточные для достижения лечебного эффекта.

A. Gillett и R. Wise (1978) изучили содержание цефалоспориновых антибиотиков в тканевой жидкости, полученной из поверхностной кожной раны, нанесенной добровольцам в асептических условиях (удаляли только поверхностные слои кожи, что исключало сколько-нибудь выраженное кровотечение). Цефалексин, введенный в дозе 1,0 внутрь, был найден в раневом отделяемом в концентрациях, составляющих 65–75 % от уровня в крови (около 20 мкг/мл). Проведенное авторами сравнительное изучение содержания ряда цефалоспоринов в субстрате показало, что его было тем больше (по сравнению с концентрациями в сыворотке крови), чем интенсивнее данный цефалоспорин связывался белками (то есть альбуминами). Например, содержание цефокситина, который связывается на 65–80 %, в секрете и сыворотке крови оказалось близким, или в первом субстрате на поздних сроках наблюдения его было больше, чем в крови. В то же время цефалотин, который меньше связывается белками сыворотки крови, проникал в раневое отделяемое в небольших количествах. Более того, его обнаружили в этом субстрате не более 3 ч.

Проникновение цефазолина и цефалоридина в раневое отделяемое было изучено у больных после обширных ортопедических операций еще в 1960-е годы. Раны были дренированы. Показано, что только повторное введение цефалоридина или цефазолина способно поддерживать в этом биосубстрате концентрации, близкие к их содержанию в крови. При внутривенном введении 1,0 г цефалоридина каждые 6 ч в крови и раневом секрете находили около 6–10 мкг/мл антибиотика. Цефазолин, вводимый внутривенно в таких же дозах и с такой же частотой, обнаруживался в этом же биосубстрате в концентрации 6–30 мкг/мл. В раневом отделяемом антибиотик находили дольше, чем в крови. L. Peterson и D. Gerding экспериментально также показали, что на содержание цефазолина в тканевом отделяемом большое влияние оказывает его способность связываться белками. Чем выше было содержание белка в исследуемом образце, тем большее количество антибиотика оказалось в нем обнаружено. Это совпадает с клиническими наблюдениями, приведенными выше.

Цефепим проникает в кожу человека в концентрациях, составляющих около половины от его концентраций в крови [10]. При

введении 0,5 г препарата его содержание в коже было около 11 мкг/мл, при дозе 1 г в течение 10 мин после введения оно достигало 30 мкг/мл. Похожие результаты получены при изучении фармакокинетики цефпиром [137].

Цефетамет, цефалоспориновый антибиотик для орального введения, был найден в тканевой жидкости кантаридинового волдыря в концентрациях, составляющих более половины, от его концентрации в крови. Первые 3 ч после введения 500 мг в крови концентрации были выше, чем в тканевой жидкости, через 4 ч они оказались совпадающими, а в течение последующих 8 ч очищение крови от антибиотика шло быстрее. Максимальные концентрации были: в крови до 5 мкг/мл, в жидкости волдыря — 4–4,5 мкг/мл. Цефодизим, введенный внутривенно в дозе 2 г, обнаруживали в подкожно-жировой ткани в течение первого часа в относительно большой концентрации — около 30 мкг, которая, однако, была в 10 раз меньше его концентрации в крови. Через 5 ч после введения антибиотик был обнаружен в жировой ткани в концентрации меньше 2 мкг/мл, что было в 3 раза ниже, чем в крови [106].

Карбапенемы проникают в тканевую жидкость. Однако наибольшая концентрация этих антибиотиков составляет около 30 % от максимальной концентрации в крови. В то же время карбапенемы значительно медленнее выводятся из тканевой жидкости, чем идет очищение крови. Поэтому на более поздних сроках после введения препаратов их содержание в тканевой жидкости выше, чем в крови.

Меропенем, введенный внутривенно волонтерам в дозе 500 мг, был найден в тканевой жидкости кантаридинового волдыря в наибольшей концентрации 3–8 мкг/мл, что составляло 16–25 % от наибольшей концентрации в крови. Однако через 2–2,5 ч с момента введения содержание меропенема в обоих биосубстратах было сходным, а через 6 ч в плазме крови находили 0,2–0,3 мкг/мл меропенема, в то время как в тканевой жидкости его содержание составляло 1,1–1,3 мкг/мл [97].

Аналогичные тенденции были прослежены при внутривенном введении эртапенема в дозе 1,0 г [85]. Наибольшие концентрации в крови и тканевой жидкости были соответственно около 190 и 25 мкг/мл. Однако через 8 ч содержание в обоих биосубстратах было сходным, а в дальнейшем в тканевой жидкости оно было большим. Через сутки в крови было 1,5–2 мкг/мл эртапенема, а в тканевой жидкости — до 8 мкг/мл. Следует напомнить, что эртапенем является карбапенемом с пролонгированной фармакокинетикой.

Антибиотики аминогликозиды проникают в интерстициальную жидкость и концентрируются в ней в лечебных количествах. Многие

из них длительно обнаруживаются в этом субстрате, иногда дольше, чем в крови (Carbon C. [et al.], 1978). Гентамицин создает в тканевой жидкости уровень, составляющий (по величинам максимальных концентраций) около половины от содержания антибиотика в крови. Однако если максимум в сыворотке крови наблюдали в течение первых полутора часов после внутримышечной инъекции, то в другом субстрате через 2–4 ч. Сравнительные наблюдения показали, что гентамицин (в эксперименте) по его способности проникать в интерстициальную жидкость обладает несколько предпочтительными свойствами, чем ряд других аминогликозидов, в том числе тобрамицин и сизомицин. В концентрациях, не превышающих 1–2 мкг/г, в жировой ткани обнаружены гентамицин, тобрамицин, сизомицин. В интерстициальной жидкости гентамицин был найден в наибольшей концентрации от 3 до 10 мкг/мл [94].

Антибиотики-макролиды создают в мягких тканях (жировой ткани, интерстициальной жидкости) небольшие концентрации, составляющие около 10 % от таковых в крови. Однако за счет внутриклеточного накопления в фагоцитах экссудата содержание препаратов может быть несколько большим.

Кларитромицин при его оральном введении в дозах 250 и 500 мг обнаруживался в подкожной ткани в концентрациях до 0,1 мкг/мл, что составляло менее 10 % от его содержания в крови [152].

Макролидный антибиотик кетолид, телитромицин, введенный перорально в дозе 800 мг, также создавал в жировой ткани концентрации, не превышавшие 10 % от его уровня в крови. В абсолютных цифрах концентрации составляли 0,1–0,2 мкг/мл [62]. Диритромицин создавал в жировой ткани концентрации, не превышавшие 0,2 мкг/мл [106].

Фосфомицин проникает в мягкие ткани и присутствует в них дольше, чем в крови. После введения антибиотика внутривенно в дозе 4 г его максимальная концентрация в подкожной жировой ткани составляла около 70 % от концентрации в крови (144 и 202 мкг/мл соответственно). Однако через 8 ч после введения соотношение было обратным — 4,8 мкг/мл в ткани и 2,7 мкг/мл в крови. При введении фосфомицина в большей дозе (8 г) внутривенно концентрации возросли в 1,5–1,8 раза, но закономерности сохранились. В другом исследовании было найдено, что в воспаленные мягкие ткани фосфомицин проникает в концентрациях, близких к таковым в неповрежденной ткани, но в первом случае наибольшая концентрация устанавливалась быстрее [89].

Пролонгированное пребывание антибиотика в кантаридиновом волдыре отмечено при внутривенном введении даптомицина. Его

максимальное содержание в тканевой жидкости было в 2–3 раза меньше, чем в крови (13–40 мкг/мл и 63–84 мкг/мл соответственно). Однако период полувыведения в крови составлял 7,7 ч, а в тканевой жидкости — 17,3 ч. Еще через сутки даптомицин нашли в тканевой жидкости в терапевтически значимых концентрациях.

Тетрациклины создают в мягких тканях заметно меньшие концентрации, чем в крови. В исследованиях, выполненных в 1970–1980 годы, по изучению фармакокинетики тетрациклина, окситетрациклина, морфолинметилтетрациклина, доксициклина их наибольшие концентрации в коже и подкожно-жировой ткани составляли не более 30 % от уровня в крови, хотя они, в целом, были достаточны для оказания лечебного действия (особенно при внутривенном введении). Доксициклин был обнаружен в подкожно-жировой клетчатке в количестве около 0,4 мкг/г при соотношении концентрации в ткани и в крови около 20 %.

Сходные данные получены при изучении фармакокинетики нового антибиотика данной группы, тигециклина. После капельного внутривенного введения волонтерам 100 мг антибиотик был найден в тканевой жидкости в количестве, не превышавшем 0,2 мкг/мл, что составляло приблизительно 20 % от его концентрации в крови. Через 24 ч содержание тигециклина в жидкости волдыря было 0,05–0,2 мкг/мл, в крови концентрации были в 2–4 раза больше [146].

Концентрации в жировой ткани тейкопланина в первые часы после его внутривенного введения составляли около 20 % от его наибольшего количества в крови (8,8 мкг/г против 43 мкг/мл), а через 8–10 ч они были соответственно (усредненно) около 2,0 и 3,4 мкг/мл [59].

Линезолид при его парентеральном введении добровольцам и больным создает в мягких тканях концентрации, близкие к содержанию в крови [34, 49]. При подкожном и внутримышечном введениях его наибольшие концентрации (около 7 мкг/мл) найдены через 2 ч, а после внутривенного введения (около 9 мкг/мл) — через 30–40 мин. Терапевтически значимые количества антибиотика были обнаружены в мягких тканях 6–8 ч.

Фторхинолоны могут быть отнесены к числу препаратов, которые в целом хорошо проникают в мягкие ткани. Конечно, в разных тканях (кожа, жировая ткань, тканевая жидкость) их концентрации различны, да и сами фторхинолоны в той или иной степени отличаются друг от друга по их способности проникать в мягкие ткани. Тем не менее, по сравнению со многими другими антимикробными препаратами способность фторхинолонов концентрироваться в этих структурах выглядит несколько предпочтительнее. Е. Н. Падейская

и В. П. Яковлев (1998), сопоставив концентрации фторхинолонов в коже и жировой ткани, нашли, что офлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин могут быть отнесены к препаратам, создающим высокие концентрации в этих тканях; положительно оценены свойства ципрофлоксацина, и лишь флероксацин найден недостаточно концентрирующимся в адипозной ткани.

Оценивая результаты этих и более поздних исследований, следует отметить, что фторхинолоны создают в мягких тканях концентрации, которые в первые часы после введения составляют приблизительно половину (или несколько больше) от содержания препаратов в крови. Но в более поздние промежутки времени, через 6–12–24 ч после введения эти различия уменьшаются или даже концентрации становятся сходными.

При изучении концентраций в мягких тканях ципрофлоксацина [31, 33, 75] было найдено, что содержание препарата в жировой ткани приближается к его уровню в крови и может достигать 70–80 % от последнего показателя. В абсолютных цифрах концентрации в адипозной ткани были 0,7–2 мкг/г в первые часы после внутривенного введения и до 1 мкг/г после перорального введения. Через 8–24 ч в зависимости от дозы и пути введения препарата в организм в жировой ткани находили 0,1–0,3 мкг/г, что было близко (или даже несколько больше) содержания ципрофлоксацина в крови.

Похожие результаты были получены при изучении проникновения в тканевую жидкость (кантаридиновый волдырь) офлоксацина. Наибольшая концентрация в ней составила половину от концентрации в крови. Однако очищение волдыря от препарата шло медленнее, чем в крови, и на поздних сроках после введения концентрации в обоих биосубстратах практически не различались.

Концентрации левофлоксацина в тканевой жидкости в первые часы после введения составляли 50 % от таковых в крови (3,6 и 6,9 мкг/мл соответственно). Но очищение тканевой жидкости от препарата шло медленнее, поэтому различие постепенно уменьшалось и через 8–12 ч было незначительным [151, 164]. Аналогичные данные получены при изучении фармакокинетики тровафлоксацина. После его введения внутрь в дозе 200 мг он был найден в крови в концентрации 2,9 мкг/мл, а в жировой ткани 1,2 мкг/мл (62 % проникновения). Через сутки его концентрации в том и другом биосубстрате практически совпали (0,2–0,3 мкг/мл). Гемифлоксацин после перорального введения в дозе 320 мг был найден в жировой ткани в наибольшей концентрации 0,8 мкг/мл, что составляло 65 % от его уровня в крови [72]. Моксифлоксацин после внутривенного и орального введения создавал в тканевой жидкости концентрации,

достигавшие 50 % от содержания в крови. В абсолютных цифрах они составляли максимально 1,6–1,7 мкг/мл. В крови в адекватный промежуток времени концентрация моксифлоксацина была 3,2–4,0 мкг/мл. Подобное различие сохранялось не менее 8 ч [76]. Флероксацин найден в жировой ткани в количествах, составляющих не более 30 % от концентраций в крови [106].

Антибиотики-гликопептиды, судя по ограниченным данным, проникают в жировую ткань и тканевую жидкость в количествах, достигающих не более трети от их концентраций в крови. Новый антибиотик этой группы, оритаваксин, после внутривенного введения в дозах 200 и 800 мг был найден в жидкости волдыря в концентрациях, составлявших от 2 до 20 % от содержания в крови. При дозе 200 мг его наибольшая концентрация в крови достигала 46 мкг/мл, в тканевой жидкости — около 6 мкг/мл. При большей дозе эти же показатели составили соответственно 137 и 12 мкг/мл. По мере выведения антибиотика из обоих субстратов различие постепенно уменьшалось, но оставалось значительным. Антибиотик обнаруживали в тканевой жидкости более суток.

3.2.9. Концентрация в предстательной железе и сперме

Антибиотики проникают в ткань предстательной железы и ее секрет, но содержание их в этих субстратах весьма различно. Наряду с препаратами, создающими лечебную концентрацию при использовании обычных среднетерапевтических доз, есть и другие, плохо проникающие в предстательную железу. Это важно, поскольку эффективная терапия хронических простатитов во многом зависит от противомикробных средств и до сегодняшнего дня представляет значительные трудности. По фармакокинетическим свойствам к числу наиболее перспективных относится узкий круг антибиотиков, в основном макролиды (эритромицин, азитромицин и др.), фторхинолоны, тетрациклины (последние условно, не все). Остальные антибиотики, особенно пенициллины, проникают в ткань и секрет предстательной железы в ограниченных количествах. Следует отметить, что при лечении инфекционной патологии предстательной железы проникновение антибиотиков в ткань органа учитывается в меньшей степени, чем при иных заболеваниях. Возникает естественный вопрос, насколько данное обстоятельство может объяснить те сложности, которые имеют место при лечении простатита. В экспериментах на животных было показано, что содержание ампициллина в ткани предстательной железы незначительно, причем оно оказалось наименьшим (в виде следов) при экспериментальном простатите. Большим, хотя и заметно уступающим уровню в крови,

оказалось содержание доксициклина. Эритромицин был обнаружен в количествах, значительно превышающих концентрации в крови, особенно много его оказалось в секрете железы.

Определенную информацию о проникновении антибиотиков в простатическую жидкость дали наблюдения D. Winuingam и соавт. (1966). Авторы провели разносторонние эксперименты на собаках. Некоторые из полученных ими данных приведены в табл. 3.25.

Таблица 3.25

Концентрация (мкг/мл) антибиотиков в крови и простатической жидкости (ПЖ)

Антибиотик	Доза, мг	Концентрация в крови в момент взятия ПЖ	Концентрация в ПЖ
Цефалотин	500	63	0,4
Ампициллин	500	54	0,2
Бензилпенициллин	1600	62	0,2
Канамицин	300	41	2,0
Эритромицин	1000	20	26
Эритромицин	500	16–11	38–12
Эритромицин	100	5	8
Тетрациклин	250	10	2,0

Клинические наблюдения в целом оказались схожи с экспериментальными. Показано, что концентрации тетрациклина в простатической жидкости составляют в большинстве случаев около 10 % от концентрации в крови и, по данным некоторых авторов, колеблются в пределах от 0,156 до 1,25 мкг/мл. Хлортетрациклин найден в этом же субстрате в количестве 0,16 мкг/мл. Заметно большие концентрации создавал в ткани железы доксициклин. Они были сходны с концентрациями в крови и составляли 1,8–8,2 мкг/г. Доза антибиотика в этом случае должна была быть не менее 200 мг (внутрь).

Как подчеркивалось выше, фторхинолоны относятся к числу многочисленных препаратов, создающих высокие концентрации в ткани предстательной железы [6]. Их уровень в предстательной железе близок или даже превышает таковой в крови: ципрофлоксацин и офлоксацин обнаружены в ткани предстательной железы в концентрациях до 2–3 мкг/г, пефлоксацин и левофлоксацин — до 5 мкг/г, флероксацин — 2–4 мкг/г, грепафлоксацин — около 2–3 мкг/г. Имеются указания на то, что концентрации могут быть и выше [52].

Эритромицин в различные часы после его внутривенного введения больным обнаружен в простатической жидкости в концентрации 0,078–1,25 мкг/мл, что было близко к уровню в крови (0,039–2,25 мкг/мл). В некоторых исследованиях эритромицин обнаружи-

вался в концентрации до 5 мкг/г, что приблизительно в 2 раза выше его уровня в крови. Однако в силу особенностей микрофлоры урологи утверждают, что данный уровень антибиотика далеко не во всех случаях достаточен.

Пенициллин проникает в ПЖ в концентрациях в 20–50 раз меньших, чем его уровень в крови. По данным А. Borski и соавт. (1950-е гг.), после внутривенного введения 500 000 ЕД они составляют от 0 до 0,039 ЕД/мл (в крови в эти же часы было 1,25–0,64 ЕД/мл). Аналогичные данные авторы получили при изучении других антибиотиков. Лишь в одном из четырех взятых образцов ПЖ ими же был обнаружен стрептомицин, причем в малой концентрации; в остальных случаях его определить не удалось. Также не удалось найти и левомицетин (хлорамфеникол). Во всех наблюдениях концентрации антибиотиков в крови (их вводили внутривенно) были обычными и достигали терапевтического уровня.

Цефалоспорины проникают в ткань предстательной железы в несколько больших концентрациях, чем пенициллины, хотя их уровень в железе заметно уступает содержанию в крови [102]. Так, цефалотин, введенный внутривенно в дозе 2 г, был найден в ткани в терапевтических концентрациях (до 8 мкг/г), но при этом его содержание в предстательной железе оказалось в 3–4 раза меньшим, чем в крови. Другие цефалоспорины (цефаклор, цефалексин) обнаружены в таких же или меньших концентрациях. Цефалоспорины III–IV поколений найдены в предстательной железе в несколько больших, хотя и небольших концентрациях. Цефоперазон после парентерального введения был обнаружен в количествах, составляющих 6–20 % от содержания в крови, цефтизоксим и цефтриаксон — 30–50 %, цефтазидим 10–20 %, цефепим — 30 %. В целом, однако, эти концентрации были достаточны для воздействия на многие микробы, возбудители простатита.

Линкомицины проникают в ткань предстательной железы и секрет в концентрациях, которые в 3–4 раза меньше их концентраций в крови.

Проникновение антибиотиков в семенную жидкость (сперму) детально изучено J. Armstrong с соавт. (1968, 1970). Работа была выполнена на добровольцах. Полученные авторами результаты показали, что многие антибиотики, применяемые в обычных дозах, способны создавать лечебные концентрации в сперме, не отличающиеся существенно от концентраций антибиотиков в крови или даже превышающие эти показатели. Среди них введенные перорально оксациллин, ампициллин, тетрациклины. Большие количества метициллина были обнаружены в сперме после внутримышечного введения антибиотика; они превышали содержание в сыворотке крови

в среднем в 10 раз. Канамицин в эякуляте обнаруживался в сравнительно больших количествах дольше, чем в сыворотке крови. С другой стороны, левомицетин, введенный перорально в общепринятых дозах, проникал в сперму в малых концентрациях, часто недостаточных для достижения лечебного действия.

Препарат линкозамидной группы клиндамицин (7-хлор-7-дезоксилинкомицин) при пероральном введении найден в семенной жидкости больных в концентрации 26 мкг/мл, что было близко к его содержанию в крови. Некоторые наблюдения, в том числе выполненные с использованием флюоресцентного метода, подтверждают проникновение тетрациклинов в ткань предстательной железы и сперму.

Большие концентрации в эякуляте создают фторхинолоны: ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и др. Величины, как правило, близки к концентрациям в крови или даже превышают их.

Эритромицин создает в сперме концентрации, меньшие или близкие к таковым в крови. По данным R. Elliason с соавт. (1978), его прием добровольцами в дозе 1 г обеспечивал наибольшую концентрацию в эякуляте через 4–6 ч (на 1–2 ч позже, чем в крови), она составляла от 0,3 до 4,0 мкг/мл; в сыворотке крови антибиотика было в 2 раза больше. Через сутки эритромицин в крови не обнаруживался, но в семенной жидкости его находили в среднем в концентрации 0,4 мкг/мл. При изучении содержания эритромицина в сперме больных простатитом полученные величины мало отличались от приведенных выше. Проведенные авторами исследования дали им возможность предположить, что антибиотик, обнаруживаемый в эякуляте, попадает в него с простатической жидкостью. Хлорамфеникол (левомицетин) и стрептомицин были найдены в эякуляте в концентрациях, значительно меньших, чем в крови. Эритромицин найден в ткани яичка в концентрации 0,6–5,0 мкг/г, что превышало его концентрацию в крови в те же сроки от момента введения.

Таким образом, к антибиотикам, создающим лечебные концентрации в эякуляте, относятся пенициллины, канамицин, линкомицины. Спорным остается вопрос о проникновении в сперму эритромицина, хотя с учетом его содержания в ткани предстательной железы и яичка вероятнее полагать, что и в сперме содержание антибиотика должно быть близким к концентрации в крови. Низкой является концентрация в сперме хлорамфеникола.

С учетом определенной значимости обсуждаемых показателей для рациональной терапии некоторых заболеваний мочеполовой сферы вопрос о проникновении антибиотиков в эякулят заслуживает дальнейшего изучения.

Приведенный выше обзор материалов по проникновению антибиотиков в ткани ни в коей мере не претендует на полноту. Автор не ставил перед собой такой задачи, да и вряд ли это было бы уместно в подобном издании. Основная мысль в данном случае сводилась к следующему: антимикробные препараты очень различаются по их способности проникать в ткани. Но это с одной стороны. С другой, гистогематические барьеры, в свою очередь, очень различаются по своей способности концентрировать, депонировать и элиминировать антибиотики. Одно дело проникновение антибиотиков в печень, другое — в мышцу, третье — в ликвор. Отсюда вытекает ряд очевидных положений. Во-первых, роль скоро фармакокинетики антибиотиков — это важнейшая отправная точка для характеристики чувствительности микроба к противомикробным средствам, это означает высокую степень условности принятых критериев чувствительности. К этому вопросу автор еще вернется в конце книги.

Во-вторых, возникает естественный вопрос, насколько эффективно в клинической практике используют фармакокинетические данные? Есть ли надобность в тестировании фармакокинетических показателей при терапии тех больных, в лечении которых антимикробные препараты занимают центральное место и могут решающим образом повлиять на исход заболевания? Сегодня фармакокинетику антибиотиков рекомендуют исследовать в обычной клинической практике только для профилактики осложнений, связанных с антибиотикотерапией. Такая рекомендация существует за рубежом. С этим нельзя спорить, это, без всяких сомнений, важно. А вот фармакокинетические показатели как фактор эффективности лечебных мероприятий при терапии отдельного больного выпали, они не используются. С этим трудно согласиться. Особенно, если учесть, что патология вносит свои коррективы в фармакокинетику антимикробных препаратов в организме каждого из больных.

3.3. Фармакокинетика антимикробных препаратов при патологии

Представленные выше материалы о содержании противомикробных препаратов в крови и некоторых других биосубстратах приближают к пониманию того, как определяется доза, почему она достаточна или недостаточна, как возникает угроза прямого токсического (органо-тропного) действия. Но в этих данных не учтено важное обстоятельство: могут возникнуть условия, меняющие фар-

макокинетику, причем существенно, условия, радикально влияющие и на эффективность препарата, и на его переносимость. Важнейшим из них является патология — та болезнь, которая потребовала антибиотикотерапии, или сопутствующее заболевание. Как будет показано далее, именно патология чаще всего способна изменить фармакокинетику противомикробных средств.

Автор хорошо помнит, как почти полвека назад он попытался определить тогда еще новый антибиотик мономицин (паромомицин) в стенке желчного пузыря и в пузырной желчи больного, оперированного им по поводу гангренозного холецистита. В ткани антибиотик был обнаружен в незначительных количествах, а в желчи он вообще отсутствовал. Возникли сомнения. Что это: технический брак неопытного исполнителя или неспособность парентерально введенного антибиотика проникать в субстраты желчевыводящих путей? Для того чтобы ответить на эти вопросы, в середине прошлого века не было ни знаний, ни уверенности в информативности применяемых методик. Это сегодня понятно, что в деструктивно измененную ткань и в желчь пузыря при обструкции камнем пузырного протока антибиотик проникнуть не мог. Патология сделала свое дело. В последующем подобные результаты и с этим, и с другими препаратами уже не удивляли. Но это потом. А тогда мало сказать, что исследователь был озадачен.

Итак, патология способна существенно изменить фармакокинетику антимикробных лекарственных средств. Но это утверждение не является универсальным.

Существует ряд патологических состояний, при которых подобное утверждение справедливо.

1. Патология экскреторных органов, осуществляющих выведение антибиотиков из организма. Хотя препараты можно обнаружить в любых экскретах, основную роль в элиминации подавляющего числа антимикробных соединений играют почки; в выведении некоторых препаратов важное место занимает печень. Именно патология почек и печени, их недостаточность могут заметно изменить фармакокинетику антибиотиков, ограничить их элиминацию, в результате чего концентрация препаратов в крови и тканях способна стать опасной для пациента.

2. Обструкция протоков экскреторных органов, в первую очередь печени и почек. Полная или частичная непроходимость любого протока приводит к локальному изменению фармакокинетики антимикробных препаратов. Непроходимость магистральных протоков печени и почек способна привести к системному нарушению фармакокинетики.

3. Секвестрация тканей. Исключение из системного кровотока тканевых фрагментов ведет к тому, что антимикробный препарат в них не проникает. В какой-то мере в данном случае решить проблему проведения антибиотикотерапии может только местное применение антибиотиков, что далеко не всегда возможно и полноценно. Наиболее типичная ситуация — костные секвестры при остеомиелите или травме, в которые антимикробные препараты, введенные орально или парентерально, не проникают.

4. Локальные изменения микроциркуляции крови, в том числе при воспалении инфекционной природы. Изменения проницаемости гистогематических барьеров.

5. Нарушение проникновения антимикробных препаратов из кишечника в кровь при поражении слизистой оболочки кишечника, нарушение биодоступности лекарственных средств при их оральном введении.

6. Изменение фармакокинетики антибиотиков при обширных отеках любого происхождения, в том числе при патологии сердечно-сосудистой системы; депонирование препаратов в отеках тканей (изменение «объема распределения»), уменьшение концентрации антибиотиков в тканях.

Сказанное не исчерпывает перечень тех патологий, которые могут влиять на фармакокинетику антибиотических препаратов в организме человека. Например, так и не завершилась дискуссия на тему: как влияют изменения в составе белков крови на распределение и выведение антибиотиков. Большинство из них связываются белками, многие обратимо, некоторые необратимо. Выходит, что при снижении содержания белков и их отдельных фракций, альбуминов в первую очередь, фармакокинетика должна изменяться. На самом деле результаты исследований так и не убедили ни сторонников, ни противников этой точки зрения.

В практическом плане влияние патологии на фармакокинетику важно учитывать в двух ситуациях: когда нужно изменить дозу препарата и когда на антибиотикотерапию надеяться не приходится (антибиотик не попадет в пораженную ткань). И с теми патологическими состояниями, которые перечислены выше, врач должен считаться при назначении антибиотика и выборе его дозы. В этой связи первое, с чего, видимо, следует начать — это патология экскреторных органов. Но прежде сделаем важную оговорку. Корректировка дозы вытекает отнюдь не из «диагноза», она целиком определяется теми изменениями, которые вызывает патология, в том числе из-за поражения функции органов, ответственных за выведение антимикробных средств.

Был проанализирован ряд публикаций, в которых приведены результаты изучения фармакокинетики антибиотиков у больных с выраженной патологией. Одновременно достаточно часто один и тот же препарат вводили контрольной группе — обычно добровольцам, у которых также отслеживали концентрацию антибиотических препаратов в крови. Иногда для сравнения использовали приведенные в специальной литературе фармакокинетические данные, полученные у волонтеров. В большом числе случаев исследователи или не нашли существенных изменений фармакокинетики, или эти изменения не требовали коррекции дозы антимикробного соединения. Так, не нашли существенных изменений фармакокинетики при сепсисе и тяжелых ожогах цефпирима, ципрофлоксацина и левофлоксацина [81, 92, 137], при ВИЧ — рифамицинов и изониазида [46, 67, 68], при различных тяжелых инфекциях — кларитромицина [54]. Интересные данные получены при терапии брюшного тифа офлоксацином. При хорошей переносимости препарата, применяемого внутрь, у больных с кишечной патологией фармакокинетика его не менялась [25]. Иное дело, когда в силу тяжелого поражения кишечника, операций на органах желудочно-кишечного тракта, приема каких-либо препаратов, инактивирующих антибиотики и т. п., биодоступность противомикробных средств, их всасывание уменьшается. Тогда изменяется и фармакокинетика лекарственных средств, хотя это происходит далеко не всегда [8, 71, 128]. При ряде микотических поражений у значительной части больных не обнаружили изменений фармакокинетики амфотерицина В, других противогрибковых препаратов [27, 83, 163]. То же найдено при изучении флероксацина у больных пневмонией; моксифлоксацина и фосфомицина — у пациентов с гнойными поражениями мягких тканей [76, 89, 138]. Диабет не влиял на фармакокинетику ванкомицина [141]. В последние годы большое внимание уделено проблемам всасывания, распределения и выведения антибиотиков при муковисцидозе [21, 23, 28, 36, 127, 157]. Объектами изучения были фторхинолоны, аминогликозиды, азитромицин, ванкомицин, линезолид. Считается, что патофизиология этого заболевания должна влиять на фармакокинетику лекарств. Это далеко не всегда находило подтверждение [23, 28, 123, 139, 157]. Как при муковисцидозе, так и при иных патологиях значимое влияние на фармакокинетику оказывали те нарушения функции экскреторных органов, гемоциркуляции, метаболизма, о которых было сказано выше, но и только. Повторим еще раз, диагноз не основание для коррекции дозы. Он лишь указывает на то, что присущие заболеванию возможные изменения в почках, печени, тканях могут потребовать изменения дозы. А поскольку косвенных объективных

показателей такой необходимости в большинстве случаев нет, многие авторы перечисленных выше работ единодушно подчеркивают: во всех возможных случаях надо определять содержание антимикробных препаратов в крови и других доступных биосубстратах. Только такие исследования способны дать объективное основание для корректного, взвешенного уточнения дозы применяемого антибиотика.

3.3.1. Фармакокинетика при патологии почек

Влияние патологии почек на фармакокинетику антимикробных препаратов заслуживает особого внимания по трем причинам. Во-первых, почки играют основную роль в выведении большинства антимикробных соединений и участвуют в элиминации остальных препаратов. В большей или меньшей степени (об этом дальше), но все они, образно говоря, «проходят» через почки. Во-вторых, только при патологии почек, ориентируясь на функцию органа, можно вносить коррективы в дозирование антимикробных препаратов. Не всех, но значительной их части. Патология печени, иные патологии, о которых упоминалось выше и которые, безусловно, изменяют фармакокинетику противомикробных средств, должны приниматься во внимание врачом, но лишь как качественный показатель, не имеющий конкретного количественного выражения. Наконец, следует вспомнить, что патология почек это реальный фон для проявления нефротоксичности антибиотиков. Нефротоксичность проявляется и в силу особой чувствительности почечной паренхимы к повреждающему потенциалу ряда препаратов (амфотерицин В, аминогликозиды, полимиксины и нек. др.), и из-за изменения их фармакокинетики, высокой концентрации лекарств в почечной ткани. Чем больше концентрация нефротоксичных антибиотиков, тем выраженнее поражение почек, чем более страдает почечная паренхима, тем выше концентрация — порочный замкнутый круг, приводящий к трагедии, если его не разорвать.

О влиянии патологии почек на фармакокинетику антибиотиков обратили серьезное внимание еще в конце 1950-х годов после работ С. Kunin и М. Funland (1959), которые показали, что у больных с недостаточностью функции этого органа время полувыведения бензилпенициллина увеличилось в 2,5–3 раза. Аналогичные данные были получены при изучении ампициллина, а затем и ряда других препаратов. Правда, в те же годы было показано, что даже при полной блокаде почек концентрация антибиотиков бета-лактамной структуры в крови постепенно снижается. То есть помимо почечного выведения есть иные механизмы элиминации. Их так и назвали —

внепочечные. Однако значение последних для очищения организма человека от антимикробных препаратов оказалось значительно скромнее, чем почечное выведение. В большинстве случаев эти органы проблемы элиминации не решали (об исключениях далее).

Вопрос о значении потенциальной недостаточности почечного пути выведения антибиотиков встал особенно остро в связи с накопленными в давние годы наблюдениями тяжелых патологий, возникающих при лечении токсичными препаратами, аминогликозидами в первую очередь. Возник вопрос о коррекции доз. Преимущественное выведение антибиотиков почками путем гломерулярной фильтрации, которую уже тогда умели оценивать, позволило подойти к его решению. В немалой степени этому способствовал в те годы огромный интерес к фармакокинетике антибиотиков со стороны разных специалистов, включая лечащих врачей. Так было.

К решению вопроса о выборе антибиотика и его дозы при почечной патологии целесообразно подходить, отталкиваясь от следующих предпосылок (как до начала, так и в процессе терапии):

- свойства антибиотического препарата; особенности его фармакокинетики и действия на почечную ткань, токсичность для других органов и систем, потенциальная возможность возникновения осложнений в случае кумуляции;
- состояние почек, причины и степень нарушений их экскреторной функции; состояние печени, ее метаболической и экскреторной функции;
- сопутствующая терапия (понятие «сопутствующая» в данном случае отнюдь не означает вторичность по значимости), угроза неблагоприятной интерференции лекарств как по токсическому действию на почки или иные ткани, так и по изменению их фармакокинетики;
- диализ (гемодиализ, перитонеальный диализ);
- лабораторная оценка фармакокинетики антибиотика, очищения крови от препарата, содержания его в крови к моменту очередного введения, суточного количество выведенного препарата с мочой.

Есть такой критерий t_{50} ($t_{1/2}$), период полувыведения препарата, измеряемый в часах; его наиболее часто упоминают при обсуждении влияния функции почек на концентрацию антибиотика в крови. Напомним, что при нормальном состоянии выделительных органов время снижения концентрации антибиотика в сыворотке крови на 50 % колеблется в относительно узких пределах (естественно, что для биологических объектов разницу в 1,5–2 раза можно считать приемлемой). Хотя у различных авторов цифровые значения не все-

гда совпадают, тем не менее на основании обобщения большого числа экспериментальных и клинических наблюдений этот показатель установлен для большинства антибиотиков.

Сравнивая периоды полувыведения при введении различных доз антибиотиков больным с почечной патологией (или при модельных процессах у животных), нетрудно определить, насколько нарушение функции почек задерживает процесс выведения антибиотика: если антибиотик не будет выводиться почками, то время его пребывания в крови будет увеличиваться, концентрация будет уменьшаться медленнее, а условная величина $t_{1/2}$ будет большей. Следует еще раз подчеркнуть, возникает заметное увеличение времени выведения антибиотиков почками и, соответственно, резкое удлинение периода снижения концентрации антибиотиков в крови при нарушении функции этого органа. Этот эффект наиболее демонстративен для тех антибиотиков, для которых почечное очищение является основным.

Для оценки функционального состояния почек в клинике используют широкий набор тестов. Естественно, что применение их для уточнения доз при лекарственной терапии, особенно в динамике, было бы достаточно трудоемким и не всегда удобным. Поэтому по установившейся традиции чаще всего учитывают уровень эндогенного креатинина в крови или клиренс креатинина (очищение) почками. Для этого есть ряд предпосылок. Креатинин крови и креатинин мочи — величины относительно стабильные: концентрация креатинина как в цельной крови, так и в сыворотке составляет не более 1–2 мг % (не более 0,1 ммоль на литр). В суточном объеме мочи у здоровых мужчин содержится 1–2 г, а у женщин — 0,5–1,6 г креатинина. Повышение содержания креатинина в сыворотке крови отражает нарушение гломерулярной фильтрации почек, поскольку он полностью выделяется таким способом и не реабсорбируется в почечных канальцах. Помимо почечной патологии, повышение уровня креатинина в сыворотке крови наблюдается при ограниченном количестве состояний, чаще достаточно легко учитываемых: беременность, кишечная непроходимость, гиперфункция надпочечников.

Поскольку концентрация креатинина в крови — явление монофакторное, существует зависимость этого показателя от величины фильтрационной способности почечных клубочков. С учетом обсуждаемой проблемы можно выделить следующие степени нарушения функции почек:

- нормальная фильтрация, нормальное содержание креатинина в крови;
- фильтрация свыше 50 %, — фильтрация в пределах 20–50 %, — фильтрация в пределах 10–20 %, — фильтрация менее 10 %.

Клиренс эндогенного креатинина у здорового человека составляет в среднем 100–120 мл/мин. При его снижении до 60–50 мл/мин концентрация креатинина в сыворотке крови практически не меняется или меняется незначительно; при дальнейшем увеличении недостаточности функции почек (гломерулярной фильтрации) концентрация креатинина в крови быстро нарастает.

Как отмечено выше, большинство антибиотиков, проникших в кровяное русло, выделяется путем гломерулярной фильтрации (бета-лактамы препараты — также путем канальцевой секреции). Поэтому при поражении почек будет меняться не только клиренс креатинина, но и клиренс антибиотиков. Соответственно будет повышаться уровень в крови и креатинина, и лекарственного вещества. Существует определенный параллелизм между изменением клиренса того и другого и их содержанием в крови. Только необходимо учитывать, что для некоторых антибиотиков имеется внепочечный путь экскреции, и тогда этот параллелизм окажется нарушенным.

Итак, концентрация креатинина в крови известна. Но как использовать ее для коррекции дозы? Уже подчеркивалось, что речь идет о дозе антибиотиков, в выведении которых гломерулярная фильтрация играет доминирующую роль. Следовательно, необходимо определить, как функционируют клубочки. Существует такое понятие, как скорость гломерулярной фильтрации (СГФ); в отечественной литературе часто говорят о скорости клубочковой фильтрации (СКФ), иногда этот показатель просто называют клиренсом креатинина. Вот уже 40 лет, ориентируясь на содержание эндогенного креатинина в крови, используют достаточно простую формулу, предложенную Кокрофтом и Голтом (1976).

Для мужчин:

$$[140 - \text{Возраст (годы)}]$$

$$\text{СГФ (мл/мин)} = \text{Масса (кг)} \times [72 \times \text{Креатинин крови (мг \%)}].$$

Для женщин:

$$[140 - \text{Возраст (годы)}]$$

$$\text{СГФ (мл/мин)} = [\text{Масса (кг)} \times] \times 0,85.$$

$$[72 \times \text{Креатинин крови (мг \%)}]$$

Авторы предложили эту формулу, когда не использовали систему СИ. С учетом поправочного коэффициента при переводе мг % в ммоль/л, формула выглядит так:

Для мужчин:

$$[140 - \text{Возраст (годы)}]$$

$$\text{СГФ (мл/мин)} = \text{Масса тела (кг)} \times 0,8 \times \text{Креатинин крови (ммоль/л)}.$$

Для женщин полученную величину следует умножить на 0,85.

Но это только СГФ, а дальше цепочка выглядит следующим образом: креатинин крови → СГФ → уменьшенная доза: 1) при СГФ не менее 50 %; 2) при СГФ не менее 10 % и 3) при СГФ менее 10 %. Иногда пишут так: доза при сохранении функции канальцев не менее 50 %, не менее 10 % и менее чем на 10 %. Наконец, в некоторых руководствах упрощают таким образом: клиренс креатинина сохранен не менее чем на 50 %, на 10 % и менее чем на 10 %. Далее предлагается рекомендуемая доза лекарственного средства.

Ориентир на клиренс креатинина (т. е. на СГФ), в принципе достаточно информативен, широко апробирован и признан. Но было бы неверно считать его идеальным. Он неточен для больных с большой массой тела. Предлагают определять дозу по «идеальной» возрастной массе, но в этом случае в расчеты может вкратиться ошибка. При некоторых состояниях уровень креатинина в крови является низким (в частности, у лиц пожилого возраста). Не всегда возможно учесть влияние на СГФ сопутствующей медикаментозной терапии.

Поэтому выглядит вполне обоснованной, полезной для терапии и профилактики осложнений рекомендация использовать в лечебном процессе определение концентрации антимикробных препаратов с высоким повреждающим потенциалом, при патологии экскреторных органов (в том числе почек) и в любом ином случае, когда такое исследование даст объективную и нужную информацию. Естественно, что применение нефротоксичных антибиотиков, в том числе аминогликозидов, должно служить важным показанием к применению подобного исследования. Заметим, что рекомендация определять содержание аминогликозидов в крови при их назначении в лечебных целях широко упоминается в зарубежной литературе.

Тем не менее, поскольку практика определения фармакокинетики антибиотиков в клинических условиях для большинства лечебных учреждений является, скорее, идеалом, к которому надо стремиться, но до которого очень далеко, при патологии экскреторных органов дозу обычно корректируют по инструктивным указаниям. Есть несколько факторов, на которые при этом следует опираться. Все антимикробные препараты можно несколько условно разбить на четыре неравные группы. Первая, самая большая, включает те антибиотики и химиотерапевтические средства, которые полностью или в значительной степени выводятся из организма почками. При недостаточности функции почек их доза должна уменьшаться (об исключениях чуть позже). Среди этих препаратов все аминогликозиды (стрептомицин, канамицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин и др.) и почти все бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы), гликопептиды (вакомицин, тейко-

планин), полимиксины, сульфаниламиды, включая котримоксазол [6, 20, 30, 105, 130, 147, 148]. Многие фторхинолоны также преимущественно выводятся почками в активной форме или в виде метаболитов, и от функции органа зависит безопасность их применения (следовательно, для таких препаратов необходима коррекция дозы). Это офлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, гареноксацин и некоторые другие [6, 9, 63, 130, 160]. Среди противогрибковых соединений — флуконазол, фторцитозин, тербинафин. Среди противотуберкулезных — капреомицин, этамбутол. Кроме этой, доминирующей группы противомикробных лекарственных средств, вторая по величине (уступает первой в 3 раза) — это те из них, в выведении которых участвуют и почки, и печень. Участие печени в выведении таких соединений может иметь две формы. Одни из них выводятся печенью с желчью в виде цельной молекулы или в виде метаболита. Среди таких лекарственных средств доксициклин, миноциклин, цефтриаксон, цiproфлоксацин, эртапенем. В некоторых случаях при патологии почек печень берет на себя всю функцию выведения антибиотика, и тогда коррекции его дозы не требуется (доксициклин, миноциклин, цефтриаксон). В других случаях только внепочечного выведения недостаточно и при тяжелой патологии почек дозу приходится уменьшать (ципрофлоксацин, эртапенем).

Другая форма участия печени в выведении антимикробных препаратов вместе с почками — это их метаболические превращения в печени с последующим выведением метаболитов полностью или частично почками. К таким препаратам относятся некоторые фторхинолоны (моксифлоксацин, trovафлоксацин, норфлоксацин), линезолид, каспифунгин, налидиксовая кислота и единственный среди макролидов кларитромицин. Среди этой группы препаратов коррекции дозы требуют только при тяжелой почечной патологии налидиксовая кислота и норфлоксацин.

Есть третья группа антимикробных препаратов, в выведении которой основную роль играет печень. Это не значит, что почки полностью исключаются из этого процесса, но их роль ограничена. Среди таких препаратов макролиды (кроме кларитромицина), амфениколы, линкозамиды и некоторые другие (см. подразделы о патологии печени и фармакокинетики антибиотиков). Наконец, четвертая группа — это препараты, механизмы выведения которых не ясны. Среди них, прежде всего, нужно назвать амфотерицин В, его имобилизованные формы и некоторые производные (последние в настоящее время в клинической практике не применяются). Как уже подчеркивалось выше, хотя этот антибиотик известен около полуве-

ка, многое в его фармакокинетике остается неясным. Амфотерицин В в течение нескольких недель можно обнаружить в небольших количествах в моче, но подвести баланс (введено — выведено) так и не удалось. Он где-то теряется, но где и в каком виде, так пока и не определено. Почки, безусловно, участвуют в выведении амфотерицина В и других препаратов на его основе, но насколько они важны, неизвестно. С учетом сказанного, а также очень ограниченного дозирования и особенностей введения необходимости корректировать дозу амфотерицина В нет. Просто всегда надо помнить о его токсичности, в том числе нефротоксичности.

Кратко следует остановиться на чисто практических аспектах коррекции доз при патологии почек. Как уже говорилось, ориентиром должен быть клиренс эндогенного креатинина (или, что в данном случае то же самое, скорость гломерулярной фильтрации). По данной характеристике, как уже отмечено, выделяют три степени поражения почек: 1) СГФ (СКФ) сохранена не менее чем наполовину; 2) СГФ сохранена в пределах 50–10 % и 3) СГФ менее 10 %. Некоторые авторы добавляют поражение почек с СГФ 3–5 %. Есть рекомендации по дозированию с выделением пяти групп поражения этого органа. Представляется вполне достаточной рекомендация разделять больных с почечной недостаточностью на три группы. Коррекция дозы при терапии больных, у которых функция почек сохранена не менее чем на 50 %, предусмотрена только для некоторых нефротоксичных антибиотиков, депонирующихся в почках и (или) высоко в них концентрирующихся. К ним относятся все аминогликозиды, внутривенно введенный ванкомицин, имипенем/циластатин (в силу особенностей свойств последнего) и несколько цефалоспоринов (цефамандол, цефепим, цефтизоксим, цефокситин).

Значительно шире перечень антимикробных препаратов, которые требуют коррекции доз при поражении функции почек более чем на 50 %. Это практически все остальные препараты, в выведении которых почки играют важную роль: пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны (за исключением trovafloxacin и моксифлоксацина) и некоторые другие.

При выборе адекватной состоянию почек дозы, естественно, следует ориентироваться на утвержденные нормы. Они приводятся в инструкции по применению того или иного препарата, и цитировать их нет надобности. Следует подчеркнуть несколько принципиальных моментов. Вне зависимости от того, насколько изменена СГФ, первая доза не изменяется. Она должна соответствовать среднетерапевтической (мегадозы неприемлемы) и обеспечивать создание достаточного содержания антимикробного препарата в крови и

пораженных тканях больного. А вот последующие дозы должны быть подвергнуты коррекции. Есть два подхода: первый — снижение разовой дозы; второй — уменьшение суточной дозы (т. е. кратности введения). Сторонники есть и у того и у другого. Первые исходят из того, что не следует изменять традиционный ритм введения препарата, а уменьшенная доза позволит поддерживать концентрацию антибиотика на эффективном и безопасном уровне. Сторонники второго способа коррекции дозы полагают, что при многократном введении опасность превысить допустимую концентрацию антибиотика больше, чем при исключении одного или нескольких введений препарата в стандартной дозе, а эффективность все равно будет обеспечена, тем более что она зависит не только от концентрации. Правы были бы и те, и другие, если бы в отечественной практике определение концентрации антибиотика в крови было расхожим исследованием. Но поскольку этого нет, остается ориентироваться на то, что официально рекомендовано в утвержденной инструкции. При всем несовершенстве, второй подход — сокращение количества введений (уменьшение суточной дозы) — автору представляется более корректным и легче реализуемым.

3.3.2. Фармакокинетика при патологии печени

Как уже отмечалось выше, печень играет значительную роль в выведении определенной группы антимикробных препаратов. При патологии печени, если ее функция нарушена, это может привести к изменению фармакокинетики данных лекарственных средств [1, 3, 8, 69]. К ним относятся антибиотики-макролиды: эритромицин, рокситромицин, азитромицин, новый антибиотик группы — кетолид телитромицин, другие препараты, ныне редко применяемые (олеандомицин, мидекамицин и др.). Печень доминирует в элиминации рифамицинов: рифампицина, рифапентина, рифабутина. То же относится и к линкозамидам (линкомицин, клиндамицин). Цефоперазон, антибиотик цефалоспориновой группы, подвергается в печени метаболическим превращениям, и она выводит эти трансформированные молекулы. Сложнее обстоит дело с хлорамфениколом, метронидазолом и линезолидом. Эти препараты трансформируются в печени, причем без участия этого органа последующее выведение метаболитов почками невозможно. Следует оговориться, что в изучении выведения линезолида точка пока не поставлена. Печень играет доминирующую роль в выведении таких противогрибных препаратов, как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и гризеофульвин. В этом перечне приведены те препараты, про которые можно было бы сказать, что при патологии печени их дозы следует коррек-

тировать. На самом деле, как отмечалось ранее, существует большая группа антимикробных соединений, в выведении которых большую роль играют почки, но без участия печени этот процесс становится несовершенным или даже невозможным (тетрациклины, некоторые фторхинолоны, кларитромицин, эртапенем). Оценивая возможное влияние патологии печени на фармакокинетику противомикробных препаратов, об этом тоже нельзя забывать. Провести грань, точную границу между теми препаратами, которые в предыдущем подразделе отнесены ко второй и третьей группе, не всегда возможно (вспомним те же хлорамфеникол, метронидазол или доксициклин). Хотя по опыту коррекции доз при патологии обоих экскреторных органов группировка выглядит корректной: она может быть нужна, но может оказаться и не обязательной.

О роли печени и почек в выведении лекарственных препаратов принято судить по очищению крови от вещества в зависимости от функции того и другого органа (значение других секреторных органов обычно в расчет не берется).

Как уже подчеркивалось выше, изучение выведения антибиотиков из организма позволяет говорить о взаимозаменяемости почек и печени. Нарушение функции одного из них в той или иной степени компенсируется деятельностью другого; существенная разница заключается в том, что почки при поражении печени это делают значительно более эффективно, чем печень при поражении почек. Последнее, в свою очередь, затрудняет оценку значимости патологии печени в элиминации антибиотиков, особенно если иметь в виду количественные, а не качественные характеристики.

Среди патологических процессов печени и желчевыводящих путей, которые привлекали и привлекают внимание с точки зрения влияния на фармакокинетику антибиотиков, могут быть упомянуты цирроз, гепатиты различной природы, в том числе вирусный, холецистит, холангит (холецистохолангит), холестаз механической природы, особенно при желчнокаменной болезни.

В основе изменений роли печени при ее патологии в элиминации лекарственных препаратов лежит ряд моментов. Прежде всего, следует отметить нарушение кровотока; его наблюдают при циррозе печени и гепатитах, и эти изменения могут быть как в сторону уменьшения, так и увеличения.

Последнее (имеет место, например, при остром вирусном гепатите), видимо, не отражается заметно на переходе антибиотика из крови в желчь. По давним данным Р. И. Лупановой (1975), у пациентов с болезнью Боткина, осложненной воспалительным поражением желчных путей, концентрация антибиотиков-макролидов

в желчи не отличалась от содержания этих же антибиотиков в желчи других больных. Это подтверждает обзорная работа В. Stricker и Р. Spoelstra (1985).

Более очевидна роль уменьшения печеночного кровотока, который наблюдают при циррозе печени. Экспериментально установлено, что процесс перехода лекарственного вещества из тока крови в желчь, равно как и их метаболизм в печени при ограниченной перфузии органа, снижается. Хотя применительно к антибиотикам этот вопрос изучен мало, можно полагать, что увеличение времени выведения из организма больных циррозом бета-лактамов связано с лимитированным печеночным кровотоком (хотя приемлемо и иное объяснение).

Другим фактором, определяющим особенность элиминации лекарственных средств при печеночной патологии, является ферментативная недостаточность, поскольку, как отмечалось выше, ряд антибиотиков претерпевают в печени трансформацию, меняющую их свойства, в том числе делающие препарат частично или полностью инактивным.

При патологии печени может меняться белковый состав крови; в частности, как при длительно текущих, так и при остро развивающихся процессах возникает гипоальбуминемия. Поскольку альбумин образует комплексы с рядом антибиотиков, уменьшение его содержания может отразиться на фармакокинетики тех антибиотиков, которым он связывается.

Сказанное говорит о возможности многообразного влияния патологии печени на фармакокинетику антибиотиков. Сегодня трудно оценить значимость некоторых из названных механизмов на процесс элиминации препаратов, например гипоальбуминемии, поскольку антибиотические вещества не часто бывали объектом исследования в этом плане. Однако о них нельзя забывать при лечении больных с выраженной недостаточностью функции печени; еще раз возникает необходимость подчеркнуть существенную потребность в контроле содержания антибиотика в крови у пациентов с тяжелой патологией.

Итак, роль печени в выведении из организма определенных антимикробных препаратов очевидна. Патология органа способна изменить их фармакокинетику. Но дальше, естественно, должны последовать практические рекомендации. Как применять антибиотики и другие противомикробные средства в случае неполноценности экскреторной функции печени? Для этого необходимо ответить на три очевидных вопроса. Первый — какие показатели функции печени адекватны ее полноценности (или неполноценности) в выведении про-

тивомикробных препаратов. Когда речь идет о почках, такой показатель известен, — это клиренс эндогенного креатинина и, соответственно, содержание его в крови. Это не самый надежный критерий, он не отражает уровень канальцевой секреции, играющей определенную роль в выведении бета-лактамов, но он есть и в большинстве случаев информативен. Для оценки функции печени подобного критерия не подобрано. Можно перечислять все известные врачу биохимические исследования крови, которые характеризуют функциональное состояние печени. Они в какой-то мере могут быть адекватны способности печени трансформировать и выводить антимикробные вещества, но какой из этих тестов в данном случае достаточен, надежен и для каких препаратов, ответа нет. Нет ответа и на другой вопрос, как изменять дозу, на сколько ее снижать или во сколько раз уменьшать количество введений. Наконец, нет ясности в вопросе, какие антибиотики вообще требуют снижения дозы при поражении печени.

Внимательный читатель может возразить: как же так, ведь в некоторых руководствах и справочниках даются подобные рекомендации. Этот вопрос заслуживает специального обсуждения. Надо отдать таким авторам должное, они осторожны и скупы на рекомендации. И, главное, эти рекомендации, как правило, носят общий характер, чем принципиально отличаются от предложений в отношении коррекции доз при поражении почек. Они не увязаны с одним или несколькими показателями функции печени. За лечащим врачом оставлено решение главного вопроса, учитывать или не учитывать патологию печени, менять или не менять дозу вводимого антибиотика. Лишь декларируется, что надо уменьшать дозу тровафлоксацина, цефоперазона, мезлоциллина, метронидазола, тикарциллина. Иногда уточняется, уменьшать на треть или наполовину. Принципиальные разночтения имеются и в перечне тех препаратов, дозу которых целесообразно менять. Например, одни авторы считают, что дозу ванкомицина при поражении печени следует снижать, другие полагают, что в этом нет необходимости.

До тех пор пока не будет достигнуто более полное понимание проблемы и взаимопонимания среди специалистов, причем на основе результатов специальных, единообразных и многоцентровых исследований, приходится признать допустимыми различные точки зрения. Ни в коей степени не претендуя на «истину в последней инстанции», автор полагает, что при нарушениях функции печени выбор антибиотического препарата должен определяться в первую очередь его токсичностью. Следует не снижать дозу, а должно быть исключено применение всех гепатотоксичных соединений (рифампицин, тетрациклины, изониазид, этионамид, в тяжелых случаях

макролиды и азольные противогрибные соединения). Следует не применять те лекарства, в фармакокинетике которых печень играет существенную роль, если они токсичны. Подчеркнем еще раз, речь идет не о дозе препаратов, а об исключении самого их применения при терапии больного с функционально неполноценной печенью, с патологически измененным органом, для которого гепатотропные препараты опасны.

Аналогичным образом целесообразно поступать в том случае, когда функциональная неполноценность печени может привести к увеличению концентрации в крови (а следовательно и в других тканях) антимикробных препаратов, обладающих выраженным повреждающим действием на другие органы. Типичным примером является хлорамфеникол, препарат, трансформируемый в печени и гематотоксичный. Скорее всего, аналогичным образом может проявиться гематотоксичность линезолида, нейротоксичность метронидазола и гризеофульвина, однако для подтверждения этого пока нужно накапливать клинические данные, основанные на фармакокинетических исследованиях. Определение концентрации в крови антимикробных препаратов с большим повреждающим потенциалом, скорее всего, снимет (или подтвердит) все сомнения. Особенно сейчас, когда замена большинства антимикробных лекарственных средств не является очень сложной задачей. Конечно, можно допустить, что стечение обстоятельств сделает применение антибиотиков, фармакокинетика которых полностью зависит от функции печени, единственно возможным. Тогда останется только то, что рекомендуют — при назначении такого антибиотика тщательно отслеживать симптомы прямого токсического действия, чтобы вовремя отменить препарат. Конечно, это верно, да и в более благополучных случаях тоже полезно. Проблема заключается в том, что симптомы осложнения развиваются постепенно и не всегда заметно. Автору несколько раз довелось наблюдать существенный рост активности аминотрансфераз в крови у больных с ранее возникшим токсическим поражением печени медикаментозной природы после завершения курса или в конце курса терапии антибиотиками-макролидами. Этот сдвиг нарастал после прекращения антибиотикотерапии, и лишь спустя 7–14 дней начиналось постепенное снижение уровня ферментов. Печень явно реагировала на введение гепатотоксичного антибиотика, и вряд ли эта атака на гепатоциты была для них безболезненна. То, чем можно пренебречь при здоровом органе, недопустимо при его поражении.

Следует упомянуть и о том, что патология печени и желчевыводящих путей приводит к уменьшению концентрации антибиотиков в

**Концентрация эритромицина в пузырной желчи
после первого приема антибиотика**

Пациент	Доза антибиотика, мг	Время после введения, ч	Концентрация, мкг/мл		Проходимость пузырного протока
			кровь	желчь	
Ш.	300	1	1,9	11,2	Проходим
И.	300	3	Следы	0	Непроходим
В.	300	3	0,5	0	Непроходим
П.	300	3	0,97	19,1	Проходим
Р.	300	1	0,13	2,78	Проходим
Н.	300	3	0,96	6,74	Проходим
И.	300	2	0,62	42,4	Проходим
С.	300	3	1,24	4,72	Проходим
Р.	300	4	–	16,3	Проходим

желчи. Это касается всех антимикробных препаратов, которые проникают в желчь в активной форме. При поражении печеночной паренхимы наблюдают снижение концентрации, которое в определенной степени отражает тяжесть патологии. Это было показано у больных с дренированными желчными протоками и при заборе дуоденальной желчи. Еще J. Zaslav и соавт. (1955) нашли подобные изменения при изучении окситетрациклина (это была одна из первых работ подобного рода). Позднее P. Spring (1968) при поражении функции печени отметил снижение концентрации рифампицина. Такие же результаты были получены G. Asocella и соавт. (1972) при изучении содержания в желчи рифампицина и изониазида у пациентов с заболеванием печени, что не наблюдали в контрольной группе у людей с нормально функционирующим органом. Аналогичные закономерности были прослежены рядом авторов при изучении фармакокинетики эритромицина, олеандомицина, тетрациклина, доксициклина и некоторых других антибиотиков.

Влияние нарушений проходимости желчевыводящих путей на содержание антибиотиков в желчи можно отнести к весьма демонстративному проявлению той роли, какую играет патология в фармакокинетике антибиотиков. Ранее обращалось внимание на проникновение практически всех антибиотиков в желчь, причем одни из них создают концентрацию, близкую к содержанию в крови, другие — значительно большую. Нарушение проходимости пузырного протока практически исключает проникновение антибиотика в просвет желчного пузыря, что иллюстрируют данные, полученные автором (табл. 3.26). Присутствие большого количества конкрементов в пузыре также значительно препятствует попаданию антибиотика в пузырную желчь. Это было прослежено при введении больным пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, макролидов, аминогликозидов и других препаратов; факт этот универсален и не связан со свойствами антибиотиков, а целиком определяется характером поражения.

Нарушение проходимости печеночного или общего желчного протока, например, при ущемлении камня или при развитии онкологического процесса, застой желчи в системе желчевыводящих путей приводит к исчезновению антибиотиков из желчи, и лишь после восстановления проходимости протоков через несколько часов в ней можно обнаружить вводимый препарат. Уровень антибиотика в желчи будет тем выше, чем интенсивнее происходит желчеотделение. Однако только через несколько дней после устранения препятствия концентрация достигает обычных величин.

Вместе с тем отмеченные в ряде исследований очень малые количества макролидов и тетрациклинов в желчи в первые сутки после

восстановления проходимости общего желчного протока (менее 1–3 мкг/мл) свидетельствуют о плохом проникновении в нее антибиотиков, даже тех, которые обычно содержатся в этом субстрате в больших количествах. С другой стороны, воспаление желчного пузыря, как бы интенсивно оно ни было выражено, на концентрацию антибиотиков в пузырной желчи заметно не влияет. Нет убедительных материалов об изменении содержания антибиотиков в желчи при холангите, если сохранена функция печени и не нарушен отток желчи. Такие данные получены автором в его давних работах по фармакокинетике макролидов, аминогликозидов, полиенов. Они нашли подтверждение при изучении содержания в желчи пиперацилина и тазобактама у больных с дренированными желчными протоками [162].

3.3.3. Проникновение антимикробных препаратов в спинномозговую жидкость и мозг при заболеваниях центральной нервной системы

Проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) может быть нарушена при многих обстоятельствах, связанных с патологией или изменениями функции организма, которые не обусловлены непосредственно болезнью [3, 5, 8]. Применительно к их влиянию на проникновение антибиотиков через ГЭБ вопрос изучен недостаточно. Ряд моментов был рассмотрен выше. Практически только воспаление мозговых оболочек может быть без сомнения отнесено к тем факторам, которые определяют более высокий уровень химиотерапевтических препаратов в СМЖ или ткани мозга. Для ряда других веществ, как низкомолекулярных, так и высокомолекуляр-

ных, установлено, что их проницаемость через ГЭБ заметно увеличивается при асфиксии, длительной бессоннице, блокаде ретикуло эндотелиальной системы, изменении рН крови, токсическом или нервно-рефлекторном шоке. Определенное значение может иметь голодание. Однако насколько все перечисленное может привести к повышению концентрации антибиотиков в названных субстратах и пролонгации пребывания в них препаратов остается до сегодняшнего дня неясным.

Инфекционная патология оболочек мозга заметно влияет на проникновение антибиотиков в ткань мозга и спинномозговую жидкость. Изучена концентрация антибиотических препаратов в ликворе при менингитах, опухолевых процессах, травме, т. е. в тех случаях, когда забор СМЖ не только оправдан, но и полезен. Многочисленные экспериментально-клинические данные позволяют сделать следующие обобщения:

- воспаление мозговых оболочек способствует проникновению ряда (но далеко не всех) антимикробных препаратов в СМЖ;
- чем интенсивнее воспалительный процесс, тем выше концентрация препаратов в ликворе;
- в наибольшей степени антибиотики проникают через ГЭБ при менингитах бактериальной природы;
- по мере обратного развития воспаления мозговых оболочек их проницаемость для антибиотиков уменьшается;
- вне зависимости от интенсивности воспалительного процесса селективные свойства ГЭБ сохраняются, поэтому содержание антибиотиков отдельных групп в СМЖ и мозге индивидуально для каждой из них.

Трудно с достаточной степенью точности утверждать, что лежит в основе лучшего проникновения многих антибиотиков в СМЖ при воспалении мозговых оболочек. Выдвинуто ряд предположений, не всегда бесспорных. Полагают, что определенную роль может играть увеличение содержания белков в ликворе, связывающих антибиотики и тем самым ограничивающих их выведение. Допускается, что изменение гемодинамики в пораженных тканях, а также морфологические изменения в самих тканях увеличивают возможность диффузии антибиотика из крови в СМЖ. Возможно, что определенную роль могут играть изменения рН; даже небольшое различие между этим показателем в СМЖ и крови способно обусловить накопление антимикробных (ионизированных) веществ по одну из сторон мембраны.

Проследим некоторые из известных данных о содержании антибиотиков в спинномозговой жидкости и ткани мозга при патологии центральной нервной системы.

Изучение концентрации бензилпенициллина после его внутривенного введения экспериментальным животным с менингитом, вызванным гемофильной палочкой, показало, что чем значительней были проявления заболевания, тем больше была концентрация антибиотика в спинномозговой жидкости. Сходные тенденции прослежены при изучении концентрации ампициллина, который был обнаружен в спинномозговой жидкости в тем большей концентрации, чем более выраженными были проявления менингита.

У больных проникновение ампициллина через ГЭБ в спинномозговую жидкость также оказалось большим, если были более выражены воспалительные изменения. Было изучено содержание антибиотика в СМЖ больных (преимущественно детей) вирусным менингитом, гнойным бактериальным менингитом, и в контрольной группе (у людей без воспаления мозговых оболочек). Наибольшая концентрация ампициллина была отмечена при гнойном менингите бактериальной природы, наименьшая – у контрольной группы. Однако при патологии в сыворотке крови антибиотик был найден в значительно больших количествах; соотношение концентрации в СМЖ и в сыворотке крови составило соответственно 0,109 и 0,044.

Аналогичные результаты получены при изучении проникновения через ГЭБ другой группы бета-лактамов антибиотиков, цефалоспоринов. Воспаление мозговых оболочек весьма способствовало заметному повышению концентрации в ликворе практически всех препаратов этой группы, вводимых парентерально. Однако применительно к цефалоспорином I поколения это мало отражалось на лечебном потенциале антибиотиков, концентрации в СМЖ цефалотидина и цефазолина, а также сегодня снятого с производства цефалоридина, все равно были недостаточны для подавления возбудителя. В то же время цефалоспорины II–IV поколений в этом отношении оказались более перспективны. Такие наиболее широко применяемые цефалоспориновые антибиотики, как цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим, у больных с менингитом бактериальной природы оказались способны создавать в ликворе концентрации, достаточные для оказания лечебного действия. В то же время при неизменных мозговых оболочках содержание этих антибиотиков в СМЖ было незначительным или их вообще в этом субстрате не обнаруживали. Примером могут служить фармакокинетические характеристики цефтриаксона, антибиотика, нашедшего достаточно широкое применение при терапии менингита, в первую очередь у детей. При менингите его содержание в ликворе может достигать 30 мкг/мл. Есть наблюдения, показывающие, что даже через 24 ч после однократного введения цефтриаксона в дозе 100 мкг/кг в лик-

воре можно обнаружить 10 мкг/мл антибиотика (что в 5–10 раз больше, чем МПК для многих возбудителей этой патологии). Заметим, что тем не менее во всех случаях максимальные концентрации антибиотика (и этого, и других) были в СМЖ меньше, чем в крови.

Одной из нечасто встречающихся, но сложных проблем является терапия поражений ЦНС, вызванных палочками сине-зеленого гноя. Как правило, возбудитель чувствителен только к большим концентрациям даже так называемых антипсевдомонадных антибиотиков. В этой связи интересны данные о способности цефтазидима и цефепима проникать через ГЭБ при инфекции мозговых оболочек. Так, цефтазидим был обнаружен в СМЖ в концентрациях до 10 мкг/мл, а цефепим — до 15 мкг/мл. Некоторые исследователи приводят и большие цифры, но к ним надо относиться достаточно осторожно. Если суммировать данные разных исследователей, то в среднем приведенные величины, видимо, наиболее реальны. Имеются наблюдения о проникновении в ликвор цефоперазона, еще одного препарата, активного в отношении *P. aeruginosa*. Его концентрации у детей колебались в пределах 1–11 мкг/мл.

Иные результаты получены при изучении аминогликозидов. Антибиотики аминогликозидной группы плохо проникают в СМЖ. По данным большинства исследователей в этом субстрате их находят только в следовых количествах. Экспериментальные и клинические наблюдения не выявили заметного увеличения концентрации гентамицина и других аминогликозидов при бактериальном менингите.

Тетрациклины также сравнительно плохо проникают через гематоликворный барьер вне зависимости от патологии мозговых оболочек. По данным некоторых авторов после перорального приема больными с различной патологией мозга тетрациклина его находили в спинномозговой жидкости в концентрации менее 0,3 мкг/мл, а в большей части образцов вообще не обнаруживали. Такие заболевания, как абсцесс лобной доли, туберкулезный пахеоменингит, очаговый энцефалит и некоторые другие не способствовали проникновению антибиотика в ликвор. Внутримышечное введение тетрациклина больным с черепно-мозговой травмой дало сходный результат; в значительной части случаев антибиотик был найден в СМЖ в виде следов или его вообще не обнаружили. Тяжесть травмы, оперативное вмешательство не влияли на концентрацию препарата. Однако отмечено, что хотя и в небольших количествах антибиотик определялся только у тех больных с черепно-мозговой травмой, у которых имелся гнойный процесс мозговых оболочек, возникший в послеоперационном периоде.

Приведенные примеры далеко не полностью, но достаточно четко демонстрируют влияние воспаления мозговых оболочек на преимущественное проникновение в ликвор ряда антибиотиков, с созданием в нем терапевтически значимых концентраций. В то же время, как показано, этот эффект не распространяется на некоторые другие препараты. Попробуем еще раз суммировать имеющиеся данные.

Прежде всего есть антимикробные препараты, которые вне зависимости от наличия или отсутствия воспаления хорошо проникают в ликвор. О них уже упоминалось выше (хлорамфеникол, метронидазол и некоторые другие). Далее идут те лекарственные средства, которые именно при воспалении мозговых оболочек способны создавать в ликворе концентрации, достаточные для оказания лечебного эффекта. Они составляют основную группу тех препаратов, которые рекомендованы для лечения бактериального менингита. Среди них пенициллины (бензилпенициллин, ампициллин, амоксициллин, пиперациллин), несколько цефалоспоринов III и IV поколений (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим), меропенем, азтреонам, триметоприм/сульфаметоксазол (котримоксазол); в список с оговорками включены и такие антибиотики, как амикацин, рифампицин, ванкомицин, доксициклин, миноциклин. Внимательный читатель может обратить внимание на то, что в приведенном перечне есть препараты, которые называют одни авторы, а в других перечнях лекарств, упоминаемых в достаточно солидных изданиях, их нет. Это верно. Трудно требовать от авторов единомыслия, когда речь идет о феномене проникновения антибиотиков в СМЖ, который зависит от многих обстоятельств, определяемых особенностями и больного, и заболевания, и свойств самого антибиотика. Вот почему на практике круг антибиотических препаратов, применяемых для лечения бактериального менингита, обычно уже приведенного перечня. Но заметим, каждое из названных лекарственных средств при наличии показаний (и условий) может быть применено.

Естественно, что все сказанное не относится к интратекальному введению антибиотиков. Понятно, что при таком способе их утилизации в ликворе можно достичь достаточно больших концентраций любого из них. Но это отдельная тема.

Не столь однозначные результаты были получены при изучении содержания антибиотиков в гнойном содержимом абсцессов мозга. Результаты оказались весьма противоречивыми. Возможно, это закономерно, поскольку на проникновение антимикробных препаратов в гной влияние оказывали не только селективные свойства ГЭБ, но и пиогенная капсула, проницаемость которой для антибиотиков различна в зависимости от стадии и сроков патологического процес-

са, и от инактивирующих свойств экссудата (для разных антибиотиков они различны) и др.

В частности, бензилпенициллин был обнаружен в гнойном содержимом абсцесса мозга в количествах, которые колебались от следовых до 10 ЕД/мл. В ряде случаев его вообще не нашли. Подобные результаты были получены и при внутривенном, и при внутримышечном введении антибиотика. Ампициллин после его парентерального и орального введений также найден в гное в широком диапазоне концентраций, от следовых до 3,5 мкг/мл. Небольшие концентрации оксациллина, клоксациллина, цефалоспоринов I поколения были обнаружены в гнойном содержимом абсцесса мозга, полученном при оперативном вмешательстве. Несмотря на хорошую проницаемость через ГЭБ концентрации хлорамфеникола в гное абсцесса колебались в диапазоне от 0,6 до 10 мкг/мл. Путь введения антибиотика на его содержание в этом биосубстрате (оральный, парентеральный) на этот показатель не влиял.

Гентамицин был обнаружен в гное абсцесса мозга в концентрациях от 0 до 10 мкг/мл при его парентеральном разовом введении в дозе 160–240 мг.

Во всех работах обращено внимание на то, что концентрация в крови всегда была выше концентрации в гнойном содержимом абсцесса мозга.

3.3.4. Влияние других патологических состояний на фармакокинетику антимикробных средств

Здесь речь пойдет о факторах, которые, безусловно, влияют на фармакокинетику антимикробных препаратов, и порой существенно. Однако они имеют одну важную особенность — все далее названное недостаточно учитывается или совсем не учитывается в практике клинической утилизации этой группы лекарственных средств. Когда речь идет о патологии почек, врач имеет возможность оценить степень поражения органа и внести коррективы в дозирование антибиотика. Когда противомикробный препарат выбирают для лечения больного с недостаточностью печени, понятно, от каких препаратов лучше отказаться или, если применять их, то с повышенной осторожностью (хотя бы декларативной). Воспаление оболочек мозга дает возможность назначать антибиотики, которые, казалось бы, обычно плохо проникают через гематоэнцефалический барьер. Врач их знает и использует. Но есть группа патологий, которые не могут не влиять на фармакокинетику противомикробных средств, но как оценить степень влияния и что дальше делать с этой информацией, врач, как правило, не знает. И тем не менее, эту тему

целесообразно обсудить для осмысления значимости такого фактора, как фармакокинетика, и для понимания причин неудач в терапии, когда, казалось, все требования к выбору антибиотика и его дозы были соблюдены.

Речь идет об изменении фармакокинетики антибиотиков при гипоксии и гипопроотеинемии, о влиянии воспаления тканей (помимо мозговых оболочек) на проникновение в них антибиотиков, об инактивации препаратов экссудатом и о других причинах.

Врачи и в справочной литературе, и в руководствах по фармакологии инфекций обязательно встретят упоминание о связывании антимикробных препаратов белками крови. Это комплексообразование действительно существенно влияет на фармакокинетику и, в конечном счете, на эффективность антибиотиков и других химиотерапевтических средств [3, 5, 35, 57]. Связанное вещество может потерять свою активность или будет плохо проникать в ткани через гистогематические барьеры и, в конечном итоге, может оказаться бесполезным. Многообразные белки плазмы крови проявляют специфичность к определенным группам химических агентов и, тем самым, определяют универсальность этого физиологического явления. Тем не менее, для большинства антибиотиков характерно образование комплексов с альбуминами. Химическая природа связывания антимикробных препаратов альбуминами многообразна; в этом процессе могут играть роль активные радикалы аминокислот ($-COO-$), могут образовываться водородные и ван-дер-Ваальсовы связи. То есть молекула белка имеет, как теперь принято говорить, несколько сайтов для образования комплекса с лекарством. Молекулы антибиотиков по сравнению с молекулой альбуминов очень малы. И естественно, что «становясь громоздкой», такая комплексная молекула антибиотика способна радикально изменить свои фармакокинетические свойства.

Речь идет не только об антимикробном действии и фармакокинетики, но и об аллергенности (о чем в соответствующем разделе о повреждающем действии). К счастью для противомикробной терапии связывание антимикробных препаратов белками очень различно. Одни связываются значительно: фузидиевая кислота, клиндамицин, пенициллиназоустойчивые пенициллины (оксациллин, клоксациллины, нафциллин), некоторые цефалоспорины (в том числе цефтриаксон) и сульфаниламиды (например, сульфизоксазол), доксициклин. Достаточно много антибиотиков, которые (усредненно) связываются на 40–60 % — цефотаксим, цефуроксим, бензилпенициллин, компоненты котримоксазола, хлорамфеникол и др. Есть антибиотики, которые вообще не связываются или мало связываются

белками крови, в том числе аминогликозиды, некоторые цефалоспорины (цефтазидим, цефалексин, цефепим). Не менее важно и то, что одни антимикробные средства связываются необратимо и для оказания лечебного действия их надо ввести в такой дозе, чтобы образовался «избыток» препарата (новобиоцин, фузидиевая кислота, некоторые сульфаниламиды). А вот связывание названных выше пенициллиназоустойчивых пенициллинов, клиндамицина, цефалоспоринов и др. обратимо. Существует своего рода равновесие между связанным и не связанным препаратом. Последний и является лечебным веществом.

Завершая краткий экскурс в проблему комплексообразования белков крови и антибиотиков и переходя к вопросу о влиянии патологии на этот фактор, целесообразно привести пример от противоположного, когда отсутствие связывания приводит к тяжелой интоксикации. Речь идет о терапии новорожденных теми антибиотиками, которые имеют большее сродство к белкам, чем токсичный метаболит распада гемоглобина — гемохромогенный билирубин. У взрослых пигмент соединяется в печени с глюкуроновой кислотой, а глюкуронид билирубина (прямой билирубин) выводится с желчью в тонкий кишечник. У новорожденных глюкуроновой кислоты образуется мало, выведение билирубина происходит медленно. В результате он накапливается в крови. Хотя билирубин токсичен, ничего страшного не происходит, поскольку он связывается с белками крови (альбумином), а такая крупная молекула не опасна. Она попросту никуда не проникает. Но вот если связать белки с другим веществом, оставив в результате билирубин свободным, он накапливается в крови в несвязанном виде, проникает в ткани и, что самое опасное, через гематоэнцефалический барьер. В результате развивается так называемая билирубиновая энцефалопатия (ядерная желтуха новорожденных, керниктерус) — тяжелое, опасное для жизни ребенка заболевание. Конкурентами билирубину за связывание с альбумином являются некоторые противомикробные препараты, названные выше: сульфаниламиды, цефалоспорины III поколения, фузидиевая кислота, тетрациклины, новобиоцин. Не все авторы называют одни и те же препараты, но все подчеркивают опасность сульфаниламидов. Подобный эффект еще более вероятен, если перечисленные антимикробные препараты назначают при поражениях печени иной природы, при другой патологии этого органа. Естественно, что у недоношенных детей осложнение возникает чаще и в более тяжелой форме.

Интересны сообщения о конкурентности за связывание белками крови среди самих противомикробных препаратов. В частности сродство сульфаниламидов к альбумину оказалось большим, чем у оксациллина. Их совместное введение волонтерам привело к по-

вышению концентрации последнего почти на 60 %. Витрально было подтверждено, что сульфаниламиды связываются с белками крови больше, чем оксациллин (Kunin С., 1966).

Существуют, по меньшей мере, два механизма, которые могут повлиять на комплексообразование между белком и противомикробным средством — это гипопротейнемия (прежде всего гипальбуминемия) и накопление каких-либо метаболитов, которые препятствуют образованию комплекса. Провести между ними четкую грань не всегда возможно. Наиболее очевидно оба механизма проявляют себя при тяжелой почечной патологии, при уремии, но данное состояние способно влиять на фармакокинетику антибиотиков по ряду причин, в том числе и вследствие диспротеинемии, появления метаболитов, недостаточности почек.

Изменение величины связанного антибиотика при тяжелой почечной патологии, которая сопровождается тяжелой формой нарушений белкового обмена, может быть умеренным или значительным, но применительно к определенной группе препаратов достоверным. Так у больных с уремией бензилпенициллин связывается белками сыворотки крови на 25 % меньше, цефалоспорины — на 15–25 %, изоксазолиловые пенициллины — на 8–15 %, связывание белками некоторых сульфаниламидов уменьшается более, чем на 30 %. Следует, однако, заметить, что по данным разных авторов, изменение связывания антибиотиков не всегда дает совпадающие результаты.

Отмеченный эффект убедительно связать с диспротеинемией тоже удастся далеко не всегда. Гипальбуминемия встречается при почечной патологии часто, но не обязательно сопровождается изменением способности сыворотки крови связывать антибиотики. В некоторых случаях обработка сыворотки крови уремических больных активированным углем в полном объеме восстанавливает утраченную способность белков связывать антибиотики (например, диклоксациллина и хлорамфеникола). Поскольку активированный уголь является сорбентом, можно предположить, что при такой процедуре сыворотка крови освобождается от какого-то вещества, препятствующего образованию комплекса между белком и антибиотиком. Однако подобный эффект не отмечен применительно к бензилпенициллину: его ограниченное связывание белками сыворотки крови больных уремией после обработки ее активированным углем не менялось. Следует в то же время учитывать, что сорбционные свойства угля специфичны, и подобный результат не исключает возможности существования ингибитора. Природа вещества, которое, как предполагается, играет роль ингибитора образования связи между альбу-

мином и пенициллинами, цефалоспоридами и др., не ясна. Попытка связать этот эффект с присутствием больших количеств мочевины, мочевой кислоты, креатинина, ряда других метаболитов, которые появляются в крови при уремии, оказалась неудачной. По некоторым данным, имеющим определенное экспериментальное подтверждение, роль ингибитора могут выполнять свободные жирные кислоты крови, которые образуют прочный комплекс с альбумином и тем самым блокируют тот его участок, который способен фиксировать антибиотик. Однако подобное действие свободных жирных кислот крови проявляется не всегда. Кроме того, необходимо учитывать и тот факт, что уровень свободных жирных кислот крови при хронической почечной недостаточности бывает нормальным или сниженным. Не нашла достаточного подтверждения возможность уменьшения связывания альбумином крови лекарственных препаратов при тех патологических процессах, при которых возрастает содержание свободных жирных кислот крови. Полученные в этих случаях данные противоречивы. Это говорит о том, что возможно свободные жирные кислоты являются не единственными конкурентами медикаментозных средств за связывание с белковыми молекулами крови или об ином более сложном, не одноступенчатом механизме процесса.

В пользу предположения о влиянии метаболитов на связывание антибиотиков белками говорит тот факт, что нормализация функции почек способствует восстановлению в полной мере данной способности крови. Это было, в частности, прослежено у больных с трансплантацией почек. После удачной операции способность альбуминов крови связывать антибиотики восстанавливалась. Любопытно, что гемодиализ в этом отношении оказался менее эффективным.

Можно ожидать, что гипальбуминемия также способна повлиять на фармакокинетику антибиотиков. В одном из ранних и любопытных исследований индийских врачей прослежена такая возможность у группы истощенных людей (каких в Индии в тот период было немало). Содержание альбумина у них было на треть меньше, чем в контрольной группе. Объектом изучения был выбран стрептомицин, который вводили в стандартной дозе. Авторы не нашли какого-либо существенного влияния диспротеинемии на фармакокинетику антибиотика: клиренс препарата, количество его в моче, другие фармакокинетические характеристики в опытной и контрольной группах достоверно не различались. Этот результат в свое время активно обсуждался, но на самом деле он был закономерен: стрептомицин, как и все аминогликозиды, ограниченно связывается белками крови, и не следовало ожидать влияния гипальбуминемии на его

фармакокинетику. Иное дело, когда речь идет о препаратах, в распределении и выведении которых связывание белками крови имеет существенное значение. В этом случае можно было бы ожидать более выраженных изменений. Действительно, было найдено, что уровень свободных (не связанных белками) изоксазолиловых пенициллинов, хлорамфеникола, клиндамицина, рифампицина при гипальбуминемии несколько возрастает. Однако эти данные в целом неоднородны. Во всяком случае, сегодня говорить о том, что эти изменения имеют серьезное клиническое значение, не приходится. Диспротеинемия не обязательно характеризуется изменением состава основных белков нормальной крови. Она может сопровождаться появлением или существенным увеличением количества таких компонентов, которые присутствуют при воспалении, в частности альфа 1-кислого гликопротеина. Синтез этого белка резко увеличивается при тяжелых инфекциях, у обожженных, после обширных хирургических вмешательств, а также при инфаркте миокарда. Найдено, что терапия больных ВИЧ-инфекцией токсичными противовирусными препаратами также сопровождается увеличением содержания в крови альфа 1-кислого гликопротеина. Показано, что он участвует в связывании 7-хлор-7-дезоксипенициллина (клиндамицина) и существенно увеличивает количество связанного препарата, что влияет на скорость его выведения из организма [57].

Гемоциркуляторные расстройства, безусловно, влияют на фармакокинетику в целом и на проникновение препаратов в определенную ткань. Однако это достаточно общий по проявлениям фактор. В зависимости от природы и степени изменений гемоциркуляции их влияние на фармакокинетику могут быть различными: от незначительной до существенной.

Проведенное В. П. Яковлевым экспериментальное изучение фармакокинетики стрептомицина при тяжелых анафилактических реакциях, сопровождающихся выраженными циркуляторными расстройствами, показало, что антибиотик в этом случае медленнее всасывается из мышечной ткани, дольше присутствует в различных органах, медленнее выводится из организма. В работах его же школы, опубликованных много позднее [2], близкие закономерности были найдены при изучении фармакокинетики фторхинолонов у больных с термическими поражениями. Хотя фармакокинетика каждого из фторхинолонов (ципрофлоксацина, пемфлоксацина, спарфлоксацина, ломефлоксацина) имела свои особенности, направленность этих изменений — медленное всасывание, медленное выведение и т. д. была сходной. На основании этих исследований было предложено увеличить при терапии обожженных дозу офлоксацина.

Но, что представляется еще более важным, подчеркнута необходимость периодического контроля концентрации фторхинолонов в крови больных с ожоговой травмой, особенно при полиорганной недостаточности (читай, при гемоциркуляторных расстройствах). А ведь речь идет об исследованиях, которым в отечественной практике должного внимания не уделяется.

Выводы и рекомендации отечественных специалистов во многом совпадают с данными зарубежных исследований. В частности, была изучена фармакокинетика ряда антибиотиков у больных с термическими поражениями: цефалотина [48], ципрофлоксацина [61], пиперациллина и тазобактама [29] и др. Отмечены увеличение объема распределения, пролонгация периода выведения и, соответственно, уменьшение клиренса. Однако, критически оценивая цифры, которые приведены авторами практически всех исследований, можно отметить несколько важных моментов. Во-первых, сравнение фармакокинетики антибиотиков у каждого больного говорит о значительных индивидуальных различиях. Например, в упомянутой выше работе о фармакокинетике пиперациллина у обожженных больных максимальная концентрация колебалась в пределах от 14 до 40 мкг/мл, а минимальная — от 0,4 до 3,7 мкг/мл. Значительные отличия имелись по всем установленным фармакокинетическим параметрам. Это наверняка является отражением совокупности всего физиологически и патологически обусловленного своеобразия каждого больного. И это еще раз говорит о целесообразности проведения фармакокинетических исследований в клинике.

В то же время, это второй вывод, который можно сделать, не так часто, как можно было бы ожидать, возникает необходимость в изменении дозы. Верно, это не касается наиболее токсичных препаратов (аминогликозидов, полимиксинов, полиенов). Но потенциально такая необходимость может быть реальностью [2]. Выявить такие изменения фармакокинетики без соответствующих аналитических исследований невозможно. Изменение гемоциркуляции, гидротации тканей приводит к изменениям фармакокинетики не только при ожогах, но и при многих других тяжелых патологиях. В частности, это было показано при изучении концентрации цефтазидима в крови больных с самыми разными заболеваниями. Эти патологии объединяла только одна общая характеристика — все больные находились в тяжелом состоянии (перитонит, инсульт, эзофагэктомия и др.). У большинства из них выведение антибиотика шло медленнее, объем распределения был большим, чем в контрольной группе больных. В то же время концентрации антибиотика в крови больных были достаточны для оказания лечебного действия. Хотя в пер-

вые два часа концентрация в крови пациентов контрольной группы была существенно больше, чем в опытной, она в последней оставалась терапевтической. После 2–3 ч после введения концентрации в обоих случаях были близки или даже несколько больше у тяжелых больных.

Заметное влияние на фармакокинетику антибиотиков может оказать состояние гипоксемии, прежде всего как фактор, ограничивающий скорость их выведения из организма. Причина этого явления очевидно связана с уменьшением почечного кровотока и гломерулярной фильтрации вследствие спазма кровеносных сосудов почек. Экспериментально влияние гипоксии на элиминацию аминогликозидов было продемонстрировано на животных, помещенных в атмосферу со сниженным в 3 раза содержанием кислорода. Введение опытной и контрольной группам гентамицина внутримышечно показало, что уже через час содержание антибиотика в крови у животных с гипоксемией было достоверно большим, чем у животных, находившихся в обычных условиях. Через 2 ч различие было значительным, более чем в 2 раза. Через 4 ч в крови контрольных животных отмечены лишь следы антибиотика, в то время как в крови опытных были найдены значительные концентрации препарата.

Клинические наблюдения показали, что такая же ситуация возможна и при терапии аминогликозидными антибиотиками детей разных возрастных групп, находящихся в состоянии гипоксии (при давлении кислорода крови менее 50 мм рт. ст.). Время выведения антибиотика заметно увеличивалось. Поскольку гипоксия является далеко не редким состоянием при самой различной патологии, этот феномен следовало бы иметь в виду. Но пока нет данных, которые позволят учитывать этот фактор, например, ориентируясь на парциальное давление кислорода, как показатель пролонгации времени выведения антибиотика из организма. Вопрос этот изучали, но очень мало, хотя и пытались делать какие-то выводы. Однако возможно использовать в данных случаях показатели функционального состояния почек. Надежным решением был бы систематический контроль фармакокинетики антибиотиков, их концентрации в крови и моче.

Заслуживают внимания результаты изучения влияния гноя на активность антибиотиков. Концентрация антибиотиков в гное дает полезную (но не решающую, как иногда принято думать) информацию о проникновении лекарственного вещества в очаг воспаления. Очевидно, что лечебный эффект связан с содержанием препаратов в тканях, а не в гнойном содержимом. Тем не менее последнее отражает локальные фармакокинетические процессы. Важность этого

вопроса во многом определяется проникновением антибиотиков в фагоциты, способностью сохранять в них свою активность и действовать на внутриклеточные микроорганизмы. Бета-лактамы антибиотиков, особенно пенициллины, плохо проникают в полиморфно-ядерные нейтрофилы. Макролиды, тетрациклины, фторхинолоны в этом отношении много активнее [99, 129, 140]. Среди новых антибиотиков линезолид скорее может быть отнесен к числу плохо проникающих в фагоциты, в отличие от телитромицина, который создает в клетках высокие концентрации [120, 140]. Обычно способность высоко концентрироваться в нейтрофилах и макрофагах характеризуется и значительным бактерицидным действием [129, 140, 150]. То, что в гное идет процесс инактивации антибиотиков, было известно еще в 50–60-х годах прошлого века. Тогда же было замечено, что он не одинаков и для разных антибиотиков, и для различных их концентраций. Помещенные в гнойный экссудат, в течение суток полностью или не менее, чем на половину инактивировались пенициллины, цефалоспорины, эритромицин. Активность быстрее терялась, если антибиотик был взят в малых концентрациях, и сохранялась, хотя бы частично, если его было много. Например, активный бензилпенициллин в концентрации 10 ЕД/мл (в лечебном понимании это достаточно большая его концентрация) исчезая из гноя через 3 ч, но если его брали в 10-кратном количестве, то через 24 ч. То же отмечено при изучении инактивации цефалотина и цефалоридина. Значительно стабильнее в экссудате оказались оба линкозамида, тетрациклин основание и доксициклин, а также аминогликозиды. Правда, для последних большое значение имеет рН среды — при кислых значениях (менее 5,5–6,0) аминогликозиды быстро теряют свои антимикробные свойства. Зато при слабощелочном рН они в гное не инактивируются несколько суток (возможно и более, но этот вопрос изучен плохо).

Механизмы инактивации антибиотиков в гнойном экссудате установлены недостаточно. Можно предположить, что их несколько. Как отмечено выше, определенную роль играет рН среды. При туберкулезном процессе рН патологически измененных тканей придает особое значение. Стрептомицин не активен при кислых значениях рН, изониазид малоактивен при нейтральных показателях, как и этамбутол. Менее чувствителен к рН рифампицин [65]. Однако значительные изменения рН гноя в ту или иную сторону прослеживают далеко не всегда, а инактивация бета-лактамов все равно происходит. Например, пенициллины при кислом значении рН должны быть более стабильны, но антибиотики инактивируются. Пытались связать инактивацию с белковым составом гноя, но в специальных

экспериментах убедительных результатов, подтверждающих такую возможность, получено не было. Верно найдено, что плотный компонент гноя обладает большим инактивирующим действием, чем жидкая фракция. Существует предположение, что в гное присутствуют ферменты, инактивирующие бета-лактамы антибиотиков, так же как это делают бета-лактамазы. В эксперименте на животных было показано, что пенициллиназоподобные ферменты есть в мозге крыс, в почках мышей, но найти их у человека пока не удалось. Более закономерным было бы предположить гидролитическое действие лизосомальных ферментов, которых в гное более чем достаточно. Однако ферментологи сомневаются, чтобы активность лизосомальных ферментов проявлялась в несвойственных для них условиях. Не исключено, что этот процесс является следствием совокупности причин.

Особого внимания заслуживает морфологический компонент воспалительно измененной ткани. Проникновение антибиотика в тот или иной очаг воспаления охарактеризовано в значительной степени в другом разделе, когда говорилось о их концентрации в лимфоре и мозге. Достаточно убедительной информации о различии в содержании какого-либо антибиотика в трансудате или экссудате не имеется. Однако можно отметить некоторые наметившиеся общие закономерности.

В период острого воспаления антибиотики проникают в пораженные ткани и полости или так же как в здоровые, или даже интенсивнее. Это объясняется изменением сосудистой проницаемости в зоне воспаления, транспортом антибиотиков из кровяного русла в ткани белками сыворотки крови (обычно альбумином), ограничением миграции антибиотика из пораженной области обратно в кровяное русло. Все это способствует созданию в экссудате достаточных концентраций антибиотиков. Вместе с тем при подострых и хронических процессах, приводящих к значительным морфологическим изменениям в плевре, брюшине, суставной капсуле, при инкапсуляции гнойных очагов и т. п. проникновение антибиотиков в гной, экссудат, равно как и фиброзно-измененные ткани, резко ограничивается или вообще не происходит. Это же типично для деструктивно измененных тканей. Деструкция червеобразного отростка приводит к заметному уменьшению концентрации в нем препаратов. Содержание их близко к контрольным показателям при катаральном аппендиците и является наименьшим при гангренозном. Можно связать этот факт с проходимость кровеносных сосудов ткани. При частичном нарушении кровоснабжения концентрации уменьшаются; при окклюзии — они близки к нулю. Антибиотик может проникать в очаг поражения с током крови или лимфы. Возможность ино-

го транспорта не доказана и вряд ли возможна. Поэтому антибиотикотерапия процессов, при которых источником инфекции является секвестрированная ткань, полезна настолько, насколько она предупреждает ее распространение, не более.

Слизь является своеобразным препятствием и инактиватором для антибиотиков. В эксперименте было установлено, что тетрациклины, полимиксины и аминогликозиды связываются слизью желудка свиней на 30–50 %. В этих же экспериментах антибиотики через слизистую мембрану толщиной в 1 мм проникали по-разному. Аминогликозиды и полимиксины через мембрану не проникали. Эритромицин и линкомицин активно диффундировали через слизистый слой. В ограниченной степени это свойство оказалось присуще бензилпенициллину и изоксазолиловым пенициллинам.

Как уже подчеркнуто выше, локальное изменение гемодинамики любой природы способно привести к ограниченному проникновению антимикробных препаратов в ткани. На это же было обращено внимание при изучении проникновения антибиотиков в интерстициальную жидкость и биоптаты у больных с различными хирургическими заболеваниями, а также диабетом. В частности, было найдено, что концентрации ванкомицина в мягких тканях у больных с тяжелой формой диабета в 2–3 раза ниже, чем у больных контрольной группы. Но подчеркнем, только в тканях, но не в крови, в которой концентрации антибиотика были сходными [141]. Авторы связывают плохое проникновение антибиотика в так называемую периферическую камеру с теми ангиопатиями, которые развиваются у больных с тяжелыми формами диабета. Правда, как уже подчеркивалось выше, этот «ограничительный» эффект удастся проследить не всегда (когда речь идет о больных) учитывают и все факторы, которые могут влиять на фармакокинетику.

Тромбообразование также способно привести к ограничению проникновения антибиотиков в ткани. Непроходимость кровеносного сосуда — это уже нарушение «транспортной системы» для противомикробных препаратов. Но тромб сам по себе может быть источником инфекции. Антибиотики ограниченно проникают в подобные образования, максимальная концентрация в сгустке много меньше, чем в периферической крови [154]. Хотя, и это следует подчеркнуть, она может быть достаточной для оказания противомикробного действия на микрофлору, вегетирующую в тромбе.

Хирургическая травма также способна изменить локальную фармакокинетику антибиотиков разных групп, при этом возможно как ограниченное поступление антибиотика в ткани, так и увеличение концентрации в силу повышения проницаемости сосудов [141].

Возможен и промежуточный вариант, когда изменения не носят заметного характера, они не улавливаются [88, 89].

Гистогематический барьер кишечника хотя и является в значительной степени селективным для веществ различной природы, тем не менее достаточно проницаем. Хорошая васкуляризация тканей, особенно слизистой, секреторная функция последней во многом определили сравнительно высокий уровень содержания в стенке кишечника антибиотиков после их парентерального и орального введения, близкий к содержанию антибиотических препаратов в крови, а в некоторых случаях даже превышающий его. В кишечной стенке в лечебных концентрациях обнаружены антибиотики бета-лактамовой структуры и аминогликозиды, однако их уровень меньше, чем в крови. Тетрациклины, линкозамиды, макролиды найдены в ней в концентрациях, превышающих или сходных с их концентрацией в крови.

Выше уже отмечалось на примере фармакокинетики у больных с брюшным тифом, что патология кишечника не всегда влияет на всасывание антибиотиков из просвета кишечника в кишечную стенку и кровь. Однако многое зависит от состояния кишечника, изменений в тканях и перистальтики. Попытки изучения этой проблемы у больных с хроническим энтероколитом разной этиологии, болезнью Крона, врожденной недостаточностью кишечника и его недостаточностью при иных заболеваниях (в том числе при туберкулезе, ВИЧ-инфекции) выявили изменения в проникновении антибиотиков и химиотерапевтических средств в кровь при их введении через рот. Как правило, хронически текущая патология вела к уменьшению концентрации препаратов в крови и ускорению внепочечного клиренса [67, 103]. Однако и в данном случае эти изменения у каждого из больных были индивидуальны, различия носили существенный характер и не всегда требовали коррекции дозы. Определить целесообразность последней можно было только лабораторным путем.

Особая тема — проникновение антибиотиков в ткани червеобразного отростка при аппендиците. В нашей стране интересные исследования были выполнены И. А. Комиссаровым, который показал, что концентрация антибиотиков в аппендиксе была тем меньше, чем более были выражены деструктивные изменения тканей. В наибольшей степени это проявлялось в дистальной трети отростка. Различия в содержании антибиотика в основании аппендикса и у его верхушки составляло до 30–50 % в течение первых двух часов после введения (т. е. до аппендэктомии).

В продолжение последней темы следует кратко остановиться на проникновении антибиотиков в перитонеальный экссудат. Речь,

естественно, не идет о препаратах, введенных непосредственно в полость брюшины. Антибиотики, попадающие в русло крови, проникают в перитониальную жидкость, в том числе и трансудат, и экссудат. Практически все изученные по данному свойству антибиотики были найдены в содержимом полости брюшины (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, тетрациклины, макролиды и другие). Экспериментальные и клинические данные не всегда сравнимы. Однако можно считать, что содержание бета-лактамов антибиотиков и аминогликозидов в перитонеальной жидкости обычно меньше, чем концентрации этих же антибиотиков в крови; тетрациклины, макролиды и линкозамиды проникают в перитонеальную жидкость в концентрациях, близких к концентрациям в крови или превышающих последние. Однако значительные изменения брюшины, например, при длительно текущем перитоните, могут существенно изменять ее проницаемость для антибиотиков, причем обычно в сторону уменьшения.

Таков краткий экскурс в проблему фармакокинетики антимикробных препаратов при различных патологических состояниях. То, что фармакокинетика лекарств в этих ситуациях может существенно изменяться, сомнений не вызывает. Но очевидно и другое — с этим фактором медики пока считаются мало. Если не считать дозирования антибиотиков при патологии почек, все остальные патологии на практику фармакотерапии влияют мало (а лучше сказать, в основном, не учитываются). И так будет до тех пор, пока роль фармакокинетических исследований не будет надлежащим образом осознана, а сами исследования не станут обыденными.

Литература

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакокинетика / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. — М.: Литтерра, 2005. — 286 с.
2. Изотова Г. Н. Фармакокинетика некоторых фторхинолонов у больных с термическими поражениями: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. Н. Изотова. — М., 2000. — 27 с.
3. Кивман Г. Я. Фармакокинетика химиотерапевтических препаратов / Г. Я. Кивман, Э. А. Рудзит, В. П. Яковлев. — М.: Медицина, 1982. — 255 с.
4. Мирошниченко И. Н. Основы фармакокинетики / И. Н. Мирошниченко. — М.: Гэотар-Мед, 2002. — 188 с.
5. Навашин С. М. Рациональная антибиотикотерапия / С. М. Навашин, И. П. Фомина. — М.: Медицина, 1982. — 495 с.
6. Падейская Е. Н. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике / Е. Н. Падейская, В. П. Яковлев. — М.: Логата, 1998. — 351 с.

7. Поляк М. С. Клиническая значимость и методология определения антибиотиков в биосубстратах / М. С. Поляк // Лекции по фармакотерапии. — 1998. — № 7. — 21 с.

8. Холодов Л. Е. Клиническая фармакокинетика / Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев. — М.: Медицина, 1985. — 463 с.

9. Яковлев В. П. Антибактериальная химиотерапия в неинфекционной клинике: новые бета-лактамы, монобактамы и хинолоны / В. П. Яковлев. — М.: ВИНТИ, 1992. — 203 с.

10. Яковлев С. В. Цефалоспориновые антибиотики 4-го поколения. Цефепим / С. В. Яковлев, В. П. Яковлев. — М.: АКХМ, 2005. — 211 с.

11. Abdel-Rahman S. Single-Dose Pharmacokinetics of Intravenous Itraconazole and Hydroxypropyl-Cyclodextrin in Infants, Children, and Adolescents / S. Abdel-Rahman, R. Jacobs, J. Massarella [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 8. — P. 2668–2673.

12. Albenese J. Cerebrospinal Fluid Penetration and Pharmacokinetics of Vancomycin Administered by Continuous Infusion to Mechanically Ventilated Patient in an Intensive Care Unit / J. Albenese, M. Leone, B. Bruguerolle [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 5. — P. 1356–1358.

13. Amaker R. Pharmacokinetics of Vancomycin in Critically Ill Infants Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation / R. Amaker, J. Dipiro, J. Bhatia // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 5. — P. 1139–1142.

14. Amsden G. Serum and WBC pharmacokinetics of 1500 mg of azithromycin when given either as a single dose or over a 3 day period in healthy volunteers / G. Amsden, C. Gray // J. Antimicrob. Chemother. — 2001. — Vol. 47, № 1. — P. 61–66.

15. Amsden G. Pharmacokinetics in Serum and Leukocyte Exposures of Oral Azithromycin, 1500 milligrams, Given over a 3- or 5-Day Period in Healthy Subjects / G. Amsden, A. Nafziger, G. Foulds // Antimicrob. Agents Chemother. — 1999. — Vol. 43, № 1. — P. 163–165.

16. Beer R. Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Neurointensive Care Patients with Staphylococcal Ventriculitis Associated with External Ventricular Drains / R. Beer, K. Engelhardt, B. Pfausler [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 1. — P. 379–382.

17. Bekersky I. Pharmacokinetics, Excretion, and Mass Balance of Liposomal Amphotericin B (Ambisome) and Amphotericin B Deoxycholate in Humans / I. Bekersky, R. Fielding, D. Dressler [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 3. — P. 828–823.

18. Bekersky I. Plasma Protein Binding of Amphotericin B and Pharmacokinetics of Bound and Unbound Amphotericin B after Administration of Intravenous Liposomal Amphotericin B (Ambisome) and Amphotericin B Deoxycholate / I. Bekersky, R. Fielding, D. Dressler [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 3. — P. 834–840.

19. Benvenuto M. Pharmacokinetics and Tolerability of Daptomycin at Doses up to 12 Milligrams per Kilogram of Body Weight Once Daily in Healthy Volun-

teers / M. Benvenuto, D. Benziger, S. Yankelev, G. Vigliani // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50, № 10. — P. 3245–3249.

20. *Bergan T.* Pharmacokinetic Properties of the Cephalosporins / T. Bergan // *Drugs.* — 1987. — Vol. 34, S. 2. — P. 89–104.

21. *Beringer P.* Absolute Bioavailability and Intracellular Pharmacokinetics of Azitromycin in Patients with Cystic Fibrosis / P. Beringer, K. Huynh, J. Kriengkauykiat [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, № 12. — P. 5013–5017.

22. *Beringer P.* Absolute Bioavailability and Pharmacokinetics of Linezolid in Hospitalized Patients Given Enteral Feedings / P. Beringer, M. Nguyen, N. Hoem [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, № 9. — P. 3676–3681.

23. *Beringer P.* Pharmacokinetics of Tobramycin in Adults with Cystic Fibrosis: Implications for Once-Daily Administration / P. Beringer, A. Vinks, R. Jelliffe, B. Shapiro // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2000. — Vol. 44, № 4. — P. 809–813.

24. *Berkhout J.* Clinical Pharmacokinetics of Cefamandole and Ceftazidime Administered by Continuous Intravenous Infusion / J. Berkhout, L. Visser, P. Broek [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 6. — P. 1862–1866.

25. *Bethell D.* Pharmacokinetics of Oral and Intravenous Ofloxacin in Children with Multidrug-Resistant Typhoid Fever / D. Bethell, N. Day, N. Dung [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40, № 9. — P. 2167–2172.

26. *Blandizzi C.* Distribution of Azithromycin in Plasma and Tonsil Tissue after Repeated Oral Administration of 10 or 20 Milligrams per Kilogram in Pediatric Patients / C. Blandizzi, T. Malizia, G. Batoni [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46, № 5. — P. 1594–1596.

27. *Boogaerts M.* Pharmacokinetics and Safety of a 7-Day Administration of Intravenous Itraconazole Oral Solution in Patients with Hematologic Malignancy / M. Boogaerts, J. Maertens, R. Geest [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45, № 3. — P. 981–985.

28. *Bosso J.* Linezolid Pharmacokinetics in Adult Patients with Cystic Fibrosis / J. Bosso, P. Flume, S. Gray // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48, № 1. — P. 281–284.

29. *Bourget P.* Clinical Pharmacokinetics of Piperacillin-Tazobactam Combination in Patients with Major Burns and Signs of Infection / P. Bourget, A. Lesne-Hulin, R. Le Reveille [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40, № 1. — P. 139–145.

30. *Brier M.* Pharmacokinetics of Linezolid in Subjects with Renal Dysfunction / M. Brier, D. Stalker, G. Aronoff [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 9. — P. 2775–2780.

31. *Brunner M.* Distribution and Antimicrobial Activity of Ciprofloxacin in Human Soft Tissues / M. Brunner, U. Hollenstein, S. Delacher [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1999. — Vol. 43, № 5. — P. 1307–1309.

32. *Brunner M.* [¹⁸F]Ciprofloxacin, a New Positron Emission Tomography Tracer for Noninvasive Assessment of the Tissue Distribution and Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in Humans / M. Brunner, O. Langer, G. Dobrozemsky

[et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48, № 10. — P. 3850–3857.

33. *Brunner M.* Targer Site Concentrations of Ciprofloxacin after Single Intravenous and Oral Doses / M. Brunner, H. Stab, J. Moller [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 40, № 12. — P. 3724–3730.

34. *Buerger C.* Pharmacokinetics of Unbound Linezolid in Plasma and Tissue Interstitium of Critically Ill Patients after Multiple Dosing Usig Microdialysis / C. Buerger, N. Plock, P. Dehghanyar [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50, № 7. — P. 2455–2463.

35. *Bugnon D.* Pitfalls in Cefepime Titration from Human Plasma: Plasma- and Temperature-Related Drug Degradation in vitro / D. Bugnon, E. Giannoni, P. Majcherczyk [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46, № 11. — P. 3654–3656.

36. *Bulitta J.* Systematic Comparison of the Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Piperacillin in Cystic Fibrosis Patients and Healthy Volunteers / J. Bulitta, S. Dufful, M. Kinzig-Schippers [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, № 7. — P. 2497–2507.

37. *Byl B.* Penetration of Meropenem in Lung, Bronchial Mucosa, and Pleural Tissues / B. Byl, F. Jacobs, I. Roucloux [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1999. — Vol. 43, № 3. — P. 681–682.

38. *Byl B.* Vancomycin Penetration of Uninfected Pleural Fluid Exudate after Continuous or Intermittent Infusion / B. Byl, F. Jacobs, P. Wallemacq [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 6. — P. 2015–2017.

39. *Capparelli E.* Pharmacokinetics of Gatifloxacin in Infants and Children / E. Capparelli, M. Reed, J. Bradley [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, № 3. — P. 1106–1112.

40. *Chen M.* Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target Attainment of Ertapenem in Normal-Weight, Obese, and Extremely Obese Adults / M. Chen, A. Nafziger, G. Drusano [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50, № 4. — P. 1222–1227.

41. *Chien S.* Absence of Age and Gender Effect of the Pharmacokinetics of a Single 500 Milligram Oral Dose of Levofloxacin in Healthy Subjects / S. Chien, A. Chow, J. Natarajan [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1997. — Vol. 41, 7. — P. 1562–1565.

42. *Conte J.* Single-Dose Intrapulmonary Pharmacokinetics of Azithromycin, Clarithromycin, Ciprofloxacin, and Cefuroxime in Volunteer Subjects / J. Conte, J. Golden, S. Duncan [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40, № 7. — P. 1617–1622.

43. *Conte J.* Intrapulmonary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Itraconazole and 14-Hydroxyitraconazole at Steady State / J. Conte, J. Golden, J. Kipps [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48, № 10. — P. 3823–3827.

44. *Conte J.* Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline / J. Conte, J. Golden, M. Kelly, E. Zurlinden // *Intern. J. Antimicrob. Agents.* — 2005. — Vol. 25, № 6. — P. 523–529.

45. *Conte J.* Intrapulmonary Pharmacokinetics of Linezolid / J. Conte, J. Golden, J. Kipps, E. Zurlinden // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46, № 5. — P. 1475–1480.

46. *Conte J.* Effect of Gender, AIDS, and Acetylator Status on Intrapulmonary Concentration of Isoniazid / J. Conte, J. Golden, M. McQuitty [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 8. — P. 2358–2364.
47. *Currie B.* Evidence for Biliary Excretion of Vancomycin into Stool during Intravenous Therapy: Potential Implications for Rectal Colonization with Vancomycin-Resistant Enterococci / B. Currie, L. Lemos-Filho // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 11. — P. 4427–4429.
48. *Dalley A.* Tissue Accumulation of Cephalothin in Burns: a Comparative Study by Microdialysis of Subcutaneous Interstitial Fluid Cephalothin Concentrations in Burn Patients and Healthy Volunteers / A. Dalley, J. Lipman, R. Deans [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2009. — Vol. 52, № 1. — P. 210–215.
49. *Dehghanyar P.* Penetration of Linezolid into Soft Tissues of Healthy Volunteers after Single and Multiple Doses / P. Dehghanyar, C. Bürger, M. Zeitlinger [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 6. — P. 2367–2371.
50. *Demczar D.* Pharmacokinetics of Gentamicin at Traditional versus High Doses: Implications for Once-Daily Aminoglycoside Dosing / D. Demczar, A. Nafziger, J. Bertino // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, № 5. — P. 1115–1119.
51. *Drusano G.* Levofloxacin Penetration into Epithelial Lining Fluid as Determined by Population Pharmacokinetic Modeling and Monte Carlo Simulation / G. Drusano, S. Preston, M. Gotfried [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 2. — P. 586–589.
52. *Drusano G.* A Population Pharmacokinetic Analysis of the Penetration of the Prostate by Levofloxacin / G. Drusano, S. Preston, M. Guilder [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 8. — P. 2046–2051.
53. *Edmiston C.* Penetration of Ciprofloxacin and Fleroxacin into Biliary Tract / C. Edmiston, E. Suarez, A. Walker [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 3. — P. 787–788.
54. *Fish D.* Pharmacokinetics of a Clarithromycin Suspension Administered via Nasogastric Tube to Seriously Ill Patients / D. Fish, E. Abraham // Antimicrob. Agents Chemother. — 1999. — Vol. 43, № 5. — P. 1277–1280.
55. *Fish D.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Imipenem during Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients / D. Fish, I. Teitelbaum, E. Abraham // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 6. — P. 2421–2428.
56. *Fischman A.* Pharmacokinetics of [¹⁸F] Fleroxacin in Patients with Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and Complicated Urinary Tract Infection Studied by Positron Emission Tomography / A. Fischman, E. Livni, J. Babich [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 3. — P. 659–664.
57. *Flaherty J.* Protein Binding of Clindamycin in Sera of Patients with AIDS / J. Flaherty, G. Gatty, J. White [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 5. — P. 1134–1138.
58. *Fonseca W.* Comparing Pharmacokinetics of Amoxicillin Given Twice or Three Times per Day to Children Older than 3 Months with Pneumonia / W. Fonseca, K. Hoppu, L. Rey [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 3. — P. 997–1001.
59. *Frank U.* Penetration of Teicoplanin into Heart Valves and Subcutaneous and Muscle Tissues of Patients Undergoing Open-Heart Surgery / U. Frank, E. Schmidt-Eisenlohr, D. Mlangeni [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, № 11. — P. 2559–2561.
60. *Friedland I.* Cerebrospinal Fluid Bactericidal Activity against Cephalosporin-Resistant Streptococcus pneumoniae in Children with Meningitis Treated with High-Dosage Cefotaxime / I. Friedland, K. Klugman // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, № 9. — P. 1888–1891.
61. *Garrelts J.* Ciprofloxacin Pharmacokinetics in Burn Patients / J. Garrelts, G. Jost, S. Kowalsky [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 5. — P. 1153–1156.
62. *Gattringer R.* Pharmacokinetics of Telithromycin in Plasma and Soft Tissues after Single-Dose Administration to Healthy Volunteers / R. Gattringer, E. Urbauer, F. Traummüller [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 12. — P. 4650–4653.
63. *Geerdes-Fenge H.* Levofloxacin Pharmacokinetics and Serum Bactericidal Activities against Five Enterobacterial Species / H. Geerdes-Fenge, A. Wiederlich, S. Wagner [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 12. — P. 3478–3480.
64. *Giannoni E.* Prospective Determination of Plasma Imipenem Concentrations in Critically Ill Children / E. Giannoni, P. Moreillon, J. Cotting [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 7. — P. 2563–2568.
65. *Grosset J.* Mycobacterium tuberculosis in the Extracellular Compartment: an Underestimated Adversary / J. Grosset // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 3. — P. 833–836.
66. *Grunder G.* Lack of Pharmacokinetic Interaction between Linezolid and Antacid in Healthy Volunteers / G. Grunder, Y. Zysset-Aschmann, F. Vollenweider [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 1. — P. 68–72.
67. *Gurumurthy P.* Decreased Bioavailability of Rifampin and Other Antituberculosis Drugs in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease / P. Gurumurthy, G. Ramachandran, A. Kumar [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 11. — P. 4473–4475.
68. *Hafner R.* / R. Hafner, J. Bethel, M. Power [et al.] Tolerance and Pharmacokinetics Interactions of Rifabutin and Clarithromycin in Human Immunodeficiency Virus-Infected Volunteers // Antimicrob. Agents Chemother. — 1998. — Vol. 42, № 3. — P. 631–639.
69. *Hazel S.* Biliary Excretion of Ciprofloxacin and Piperacillin in the Obstructed Biliary Tract / S. Hazel, X. Vries, P. Speelman [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 11. — P. 2658–2660.
70. *Hayward C.* Investigation of Bioequivalence and Tolerability of Intramuscular Ceftriaxone Injections by Using 1 % Lidocaine, Buffered Lidocaine, and Sterile Water Diluents / C. Hayward, A. Nafziger, S. Kohlhepp, J. Bertino // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 2. — P. 485–487.
71. *Healy D.* Ciprofloxacin Absorption Is Impaired in Patients Given Enteral Feedings Orally and via Gastrostomy and Jejunostomy Tubes / D. Healy,

M. Brodbeck, C. Clendening // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 1. — P. 6–10.

72. *Islinger F.* Concentrations of Gemifloxacin at the Target Site in Healthy Volunteers after a Single Oral Dose / F. Islinger, R. Bouw, M. Stahl [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 11. — P. 4246–4249.

73. *Jaruratanasirikul S.* Distribution of Azithromycin into Brain Tissue, Cerebrospinal Fluid, and Aqueous Humor of the Eye / S. Jaruratanasirikul, R. Hor-tiwakul, T. Tantisarasat [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 3. — P. 825–826.

74. *Jaruratanasirikul S.* Comparison of the Pharmacodynamics of Meropenem in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia following Administration by 3-Hour Infusion or Bolus Injection / S. Jaruratanasirikul, S. Sriwiriyan, J. Punyo // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 4. — P. 1337–1339.

75. *Joukhadar C.* Increase of Microcirculatory Blood Flow Enhance Penetration of Ciprofloxacin into Soft Tissue / C. Joukhadar, P. Dehghanyar, F. Traunmuller [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 10. — P. 4149–4153.

76. *Joukhadar C.* Penetration of Moxifloxacin into Healthy and Inflamed Subcutaneous Adipose Tissues in Humans / C. Joukhadar, H. Stass, U. Muller-Zellenberg [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 10. — P. 3099–3103.

77. *Kadota J.* Intrapulmonary Pharmacokinetics of Telitromycin, a New Ketolide, in Healthy Japanese Volunteers / J. Kadota, Y. Ishimatsu, T. Iwashita [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 3. — P. 917–921.

78. *Karlsson M.* Concentrations of Doxycycline and Penicillin G in Sera and Cerebrospinal Fluid of Patients Treated for Neuroborreliosis / M. Karlsson, S. Hammers, I. Nilson-Ehle [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 5. — P. 1104–1107.

79. *Keirins J.* Steady-State Pharmacokinetics of Micafungin and Voriconazole after Separate and Concomitant Dosing in Healthy Adults / J. Keirins, T. Sawamoto, M. Holum [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 2. — P. 787–790.

80. *Kiem S.* Interpretation of Antibiotic Concentration Ratios Measured in Epithelial Lining Fluid / S. Kiem, J. Schentag // Antimicrob. Agents Chemother. — 2008. — Vol. 52, № 1. — P. 24–36.

81. *Kiser T.* Levofloxacin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Severe Burn Injury / T. Kiser, D. Hoody, M. Obritsch [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 6. — P. 1937–1945.

82. *Krieter P.* Disposition of Posaconazole following Single-Dose Oral Administration in Healthy Subjects / P. Krieter, B. Flannery, T. Musick [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 9. — P. 3543–3551.

83. *Krishna G.* Posaconazole Plasma Concentrations in Juvenile Patients with Invasive Fungal Infection / G. Krishna, A. Sansone-Parsons, M. Martinho [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 3. — P. 812–818.

84. *Kutscha-Lissberg F.* Linezolid Penetration into Bone and Joint Tissues Infected with Meticillin-Resistant Staphylococci / F. Kutscha-Lissberg, U. Hebler,

G. Muhr, M. Koller // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 12. — P. 3964–3966.

85. *Laethem T.* Tissue Penetration by Ertapenem, a Parenteral Carbapenem Administered Once Daily, in Suction-Induced Skin Blister Fluid in Healthy Young Volunteers / T. Laethem, I. Lepeleire, J. McCrea [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 4. — P. 1439–1442.

86. *Landesdorfer C.* Population Pharmacokinetics at Two Dose Levels and Pharmacodynamic Profiling of Flucloxacillin / C. Landesdorfer, C. Kirkpatrick, M. Kinzig-Schippers [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 9. — P. 3290–3297.

87. *Lau W.* Randomized, Open-Label, Comparative Study of Piperacillin-Tazobactam Administered by Continuous Infusion versus Intermittent Infusion for Treatment of Hospitalized Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection / W. Lau, D. Mercer, K. Itani [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 11. — P. 3556–3561.

88. *Legat F.* Penetration of Piperacillin and Tazobactam into Inflamed Soft Tissue of Patients with Diabetic Foot Infection / F. Legat, R. Krause, P. Zenahlik [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 10. — P. 4368–4371.

89. *Legat F. F. Legat, A. Maier, P. Dittrich [et al.]* Penetration of Fosfomycin into Inflammatory Lesions in Patients with Cellulitis or Diabetic Foot Syndrome // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 1. — P. 371–374.

90. *Leone M.* Moxifloxacin Penetration in Bronchial Secretions of Mechanically Ventilated Patients with Pneumoniae / M. Leone, J. Albanese, E. Sampol-Manos [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 2. — P. 638–640.

91. *Lin C.* Penetration of Ceftibuten into Middle Year Fluid / C. Lin, P. Kumari, R. Perotta, B. Reidenberg // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 6. — P. 1394–1396.

92. *Lipman J.* Pharmacokinetic Profiles of High-Dose Intravenous Ciprofloxacin in Severe Sepsis / J. Lipman, J. Scribante, A. Gous [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1998. — Vol. 42, № 9. — P. 2235–2239.

93. *Liu P.* Comparative Pharmacokinetics of Azitromycin in Serum and White Blood Cells of Healthy Subjects Receiving a Single-Dose Extended-Release Regimen versus a 3-Day Immediate-Release Regimen / P. Liu, H. Allaudeen, R. Chandra [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 1. — P. 103–109.

94. *Lorentzen H.* Gentamicin Concentrations in Human Subcutaneous Tissue / H. Lorentzen, F. Kallehave, H. Kolmos [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 8. — P. 1785–1789.

95. *Lovering A.* Penetration of Linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement / A. Lovering, J. Zhang, G. Bannister [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 2002. — Vol. 50, № 1. — P. 73–77.

96. *Lubasch A.* Comparative Pharmacokinetics of Ciprofloxacin, Gatifloxacin, Grepafloxacin, Levofloxacin, Trovafloxacin, and Moxifloxacin after Single Oral Administration in Healthy Volunteers / A. Lubasch, I. Keller, K. Borner

[et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 10. — P. 2600–2603.

97. *Maglio D.* Pharmacokinetic Profile of Meropenem, Administered at 500 Milligrams Every 8 Hours, in Plasma and Cantharidin-Induced Skin Blister Fluid / D. Maglio, R. Teng, P. Thyrum [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 5. — P. 1771–1773.

98. *Majumdar A.* Pharmacokinetics of Ertapenem in Healthy Young Volunteers / A. Majumdar, D. Musson, K. Birk [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 11. — P. 3506–3511.

99. *Mandell G.* Uptake, Transport, and Delivery of Antimicrobial Agents by Human Polymorphonuclear Neutrophils / G. Mandell, E. Coleman // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45, № 6. — P. 1794–1798.

100. *Martin C.* Teicoplanin in Cardiac Surgery: Intraoperative Pharmacokinetics and Concentrations in Cardiac and Mediastinal Tissues / C. Martin, P. Bourget, M. Alaya [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, № 5. — P. 1150–1155.

101. *Martin C.* Penetration of Ceftriaxone (1 or 2 Grams Intravenously) into Mediastinal and Cardiac Tissues in Humans / C. Martin, X. Viviani, M. Alaya [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 3. — P. 812–815.

102. *Martin C.* Concentration of Ceftriaxone (1000 Milligrams Intravenously) in Abdominal Tissues during Open Prostatectomy / C. Martin, X. Viviani, A. Cottin [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 5. — P. 1311–1313.

103. *McIlleron H.* Determinants of Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol Pharmacokinetics in a Cohort of Tuberculosis Patients / H. McIlleron, P. Wach, A. Burger [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 4. — P. 1170–1177.

104. *Meagher A.* Population Pharmacokinetics of Linezolid in Patient Treated in a Compassionate-Use Program / A. Meagher, A. Forrest, C. Rayner [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 2. — P. 548–553.

105. *Mueller S.* Pharmacokinetics of Piperacillin-Tazobactam in Anuric Intensive Care Patients during Continuous Venovenous Hemodialysis / S. Mueller, J. Majcher-Peszynska, H. Hickstein [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 5. — P. 1557–1560.

106. *Muller M.* Characterization of Peripheral-Compartment Kinetics of Antibiotics by *In vivo* Microdialysis in Humans / M. Muller, O. Haag, T. Burgdorff [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 12. — P. 2703–2709.

107. *Muller M.* Issues in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-Infective Agents: Distribution in Tissue / M. Muller, A. Pena, H. Derendorf // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 5. — P. 1441–1453.

108. *Muller-Serieys C.* Bronchopulmonary Disposition of the Ketolide Telithromycin (HMR 3647) / C. Muller-Serieys, P. Soler, C. Cantalloube [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45, № 11. — P. 3104–3108.

109. *Muralidharan G.* Effect of Age and Sex on Single-Dose Pharmacokinetics of Tigecycline in Healthy Subjects / G. Muralidharan, R. Fruncillo, M. Micalizzi [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 4. — P. 1656–1659.

110. *Muralidharan G.* Pharmacokinetics of Tigecycline after Single and Multiple Doses in Healthy Subjects / G. Muralidharan, M. Micalizzi, J. Speth [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 1, 220–229.

111. *Musson D.* Pharmacokinetics of Intramuscularly Administered Ertapenem / D. Musson, A. Majumdar, K. Birk [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 5, 1732–1735.

112. *Musson D.* Pharmacokinetics of Total and Unbound Ertapenem in Healthy Elderly Subjects / D. Musson, A. Majumdar, S. Holland [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 2. — P. 521–524.

113. *Myrianthefs P.* Serum and Cerebrospinal Fluid Concentrations of Linezolid in Neurosurgical Patients / P. Myrianthefs, S. Markantonis, K. Vlachos [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 12. — P. 3971–3976.

114. *Nahata M.* Pharmacokinetics of Ampicillin and Sulbactam in Pediatric Patients / M. Nahata, V. Vashi, R. Swanson [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1999. — Vol. 43, № 5. — P. 1225–1229.

115. *Nau R.* Kinetics of Piperacillin and Tazobactam in Ventricular Cerebrospinal Fluid of Hydrocephalic Patients / R. Nau, M. Kinzig-Schippers, F. Sorgel [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, № 5. — P. 987–991.

116. *Nau R.* Cerebrospinal Fluid Ceftazidime Kinetics in Patients with External Ventriculostomies / R. Nau, H. Prange, M. Kinzig [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 3. — P. 763–766.

117. *Nicolau D.* Serum Bactericidal Activity of Ceftazidime: Continuous Infusion versus Intermittent Injections / D. Nicolau, C. Nightingale, M. Banevicius [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 1. — P. 61–64.

118. *Olsen K.* Intrapulmonary Pharmacokinetics of Azithromycin in Healthy Volunteers Given Five Oral Dose / K. Olsen, G. Pedro, L. Gann [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 11. — P. 2582–2585.

119. *Pai M.* Influence of Morbid Obesity on the Single-Dose Pharmacokinetics of Daptomycin / M. Pai, J. Norenberg, T. Anderson [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 8. — P. 2741–2747.

120. *Pascual A.* Uptake and Intracellular Activity of Linezolid in Human Phagocytes and Nonphagocytic Cells / A. Pascual, S. Ballesta, I. Garcia, E. Perea // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 40, № 12. — P. 4013–4015.

121. *Patel K.* Comparison of Bronchopulmonary Pharmacokinetics of Clarithromycin and Azithromycin / K. Patel, D. Xuan, P. Tessier [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 10. — P. 2375–2379.

122. *Patterson T.* Systemic Availability of Itraconazole in Lung Transplantation / T. Patterson, J. Peters, S. Levine [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 9. — P. 2217–2220.

123. *Payen S.* Population Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in Pediatric and Adolescent Patient with Acute Infection / S. Payen, R. Serreau, A. Munck [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 10. — P. 3170–3178.

124. *Pea F.* Levofloxacin Disposition in Cerebrospinal Fluid in Patients with External Ventriculostomy / F. Pea, F. Pavan, E. Nascimben [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 10. — P. 3104–3108.
125. *Peleman R.* Trovafloxacin Concentrations in Airway Fluids of Patients with Severe Community-Acquired Pneumoniae / R. Peleman, V. Velde, P. Geronpre [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 1. — P. 178–180.
126. *Peloquin C.* Population Pharmacokinetic Modeling of Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide / C. Peloquin, G. Jaresko, C. Yong [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, № 12. — P. 2670–2679.
127. *Pleasant R.* Pharmacokinetics of Vancomycin in Adult Cystic Fibrosis Patients / R. Pleasants, E. Michalets, D. Williams [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 1. — P. 186–190.
128. *Pletz M.* Effect of Calcium Carbonate on Bioavailability of Orally Administered Gemifloxacin / M. Pletz, P. Petzold, A. Allen [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 7. — P. 2158–2160.
129. *Pruul H.* Uptake of Cefepime by Phagocytosing Polymorphonuclear Neutrophils and Subsequent Intracellular Killing / H. Pruul, P. McDonald // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 8. — P. 1870–1874.
130. *Reigner B.* Factors Influencing Elimination and Distribution of Fleroxacin: Metaanalysis of Individual Data from 10 Pharmacokinetic Studies / B. Reigner, H. Welker // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 3. — P. 575–580.
131. *Ricard J.* Levels of Vancomycin of Cerebrospinal Fluid of Adult Patients Receiving Adjunctive Corticosteroids to Treat Pneumococcal Meningitis: a Prospective Multicenter Observational Study / J. Ricard, M. Wolff, J. Lacherade [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 44, № 2. — P. 250–255.
132. *Rodvold K.* Steady-State Plasma and Bronchopulmonary Concentrations of Intravenous Levofloxacin and Azithromycin in Healthy Adults / K. Rodvold, L. Danziger, M. Gotfried // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 8. — P. 2450–2457.
133. *Rodvold K.* Intrapulmonary Steady-State Concentrations of Clarithromycin and Azithromycin in Healthy Adult Volunteers / K. Rodvold, M. Gotfried, L. Danziger, R. Servi // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, № 6. — P. 1399–1402.
134. *Rubino C.* Evaluation of Tigecycline Penetration into Colon Wall Tissue and Epithelial Lining Fluid Using a Population Pharmacokinetic Model and Monte Carlo Simulation / C. Rubino, L. Ma, S. Bhavnani [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 11. — P. 4085–4089.
135. *Sakka S.* Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Continuous versus Short-Term Infusion of Imipenem-Cilastatin in Critically Ill Patients in a Randomized, Controlled Trial / S. Sakka, A. Glauner, J. Bulitta [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 9. — P. 3304–3310.
136. *Sansone-Parsons A.* Effect of Age, Gender, and Race/Ethnicity on the Pharmacokinetics of Posaconazole in Healthy Volunteers / A. Sansone-Parsons, G. Krishna, J. Simon [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 2. — P. 495–502.
137. *Sauer mann R.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefpirome in Subcutaneous Adipose Tissue of Septic Patients / R. Sauer mann, G. Delle-Karth, C. Marsik [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 2. — P. 650–655.
138. *Sauer mann R.* Antibiotic Abscess Penetration: Fosfomycin Levels Measured in Pus and Simulated Concentration-Time Profiles / R. Sauer mann, R. Karsh, H. Langenberger [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 11. — P. 4448–4454.
139. *Schaefer H.* Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in Pediatric Cystic Fibrosis Patients / H. Schaefer, H. Stass, J. Wedgwood [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 1. — P. 29–34.
140. *Seral C.* Quantitative Analysis of Gentamicin, Azithromycin, Telithromycin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin, and Oritavancin (LY333328) Activities Intracellular Staphylococcus aureus in Mouse J774 Macrophages / C. Seral, F. Bambeke, P. Tulkens // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 7. — P. 2283–2292.
141. *Skhirtladze K.* Impaired Target Site Penetration of Vancomycin in Diabetic Patients following Cardiac Surgery / K. Skhirtladze, D. Hutschala, T. Fleck [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 4. — P. 1372–1375.
142. *Somekh E.* Penetration and Bactericidal Activity of Cefixime in Synovial Fluid / E. Somekh, L. Heifetz, M. Dan [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 5. — P. 1198–1200.
143. *Sprandel K.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Levofloxacin at 750 Milligrams and Various Doses of Metronidazole in Healthy Adult Subjects / K. Sprandel, C. Schriever, S. Pendland [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 12. — P. 4597–4605.
144. *Stone J.* Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Caspofungin in Healthy Men / J. Stone, S. Holland, P. Wickersham [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 3. — P. 739–745.
145. *Stone J.* Potential for Interactions between Caspofungin and Nelfinavir or Rifampin / J. Stone, E. Migova, L. Hickey [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 11. — P. 4306–4314.
146. *Sun H.* Pharmacokinetic Profile of Tigecycline in Serum and Skin Blister Fluid of Healthy Subjects after Multiple Intravenous Administrations / H. Sun, C. Ong, A. Umer [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 4. — P. 1629–1632.
147. *Tam V.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefepime in Patients with Various Degrees of Renal Function / V. Tam, P. McKinnon, R. Akins [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 6. — P. 1853–1861.
148. *Ti T.* Disposition of Intravenous Metronidazole in Asian Surgical Patients / T. Ti, H. Lee, Y. Knoo // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 10. — P. 2248–2251.
149. *Tomaselli F.* Penetration of Meropenem into Pneumonic Human Lung Tissue as Measured by In vivo Microdialysis / F. Tomaselli, A. Maier, V. Matzi [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 6. — P. 2228–2232.

150. *Trampuz A.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Gatifloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in a Granulocyte-Rich Exudate / A. Trampuz, G. Laifer, M. Wenk [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46, № 11. — P. 3630–3633.

151. *Trampuz A.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in Human Skin Blister Fluid / A. Trampuz, M. Wenk, Z. Rajacic [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2000. — Vol. 44, № 5. — P. 1352–1355.

152. *Traunmuller F.* Pharmacokinetics of Single- and Multiple-Dose Oral Claritromycin in Soft Tissue Determined by Microdialysis / F. Traunmuller, M. Zeitlinger, P. Zeleny [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, № 9. — P. 3185–3189.

153. *Treluyer J.* Nonparametric Population Pharmacokinetic Analysis of Amikacin in Neonates, Infants, and Children / J. Treluyer, Y. Merle, S. Tonnelier [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46, № 5. — P. 1381–1387.

154. *Turkotte A.* Differential Distributions in Tissue and Efficacies of Aztreonam and Ceftazidime and In vivo Bacterial Morphological Changes following Treatment / A. Turkotte, M. Simard, N. Morin [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1997. — Vol. 41, № 2. — P. 401–409.

155. *Viladrich P.* High Doses of Cefotaxime in Treatment of Adult Meningitis Due to *Streptococcus pneumoniae* with Decreased Susceptibilities to Broad-Spectrum Cephalosporins / P. Viladrich, C. Cabellos, R. Pallares [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40, № 1. — P. 218–220.

156. *Vinks A.* Population Pharmacokinetic Analysis of Nonlinear Behavior of Piperacillin during Intermittent or Continuous Infusion in Patients with Cystic Fibrosis / A. Vinks, J. Hollander, S. Overbeek [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 2. — P. 541–547.

157. *Vinks A.* Pharmacokinetics of Aztreonam in Healthy Subjects and Patients with Cystic Fibrosis and Evaluation of Dose-Exposure Relationships Using Monte Carlo Simulation / A. Vinks, R. Rossem, R. Mathot [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, № 9. — P. 3049–3055.

158. *Wagenlehner F.* Concentrations in Plasma, Urinary Excretion, and Bactericidal Activity of Linezolid (600 Milligrams) versus Those of Ciprofloxacin (500 Milligrams) in Healthy Volunteers Receiving a Single Oral Doze / F. Wagenlehner, S. Wydra, H. Onda [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 12. — P. 3789–3794.

159. *Wart S.* Population Pharmacokinetics of Tigecycline in Patients with Complicated Intra-Abdominal or Skin and Skin Structure Infections / S. Wart, J. Owen, E. Ludwig [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50, № 11. — P. 3701–3707.

160. *Wart S.* Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Garenoxacin in Patients with Community-Acquired Respiratory Tract Infections / S. Wart, L. Phillips, E. Ludwig [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48, № 12. — P. 4766–4777.

161. *Weiler S.* Penetration of Amphotericin B Lipid Formulations into Pleural Effusion / S. Weiler, R. Bellmann-Weiler, M. Joannidis, R. Bellmann // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, № 11. — P. 4211–4213.

162. *Westphal J.* Assessment of Biliary Excretion of Piperacillin-Tazobactam in Humans / J. Westphal, J. Brogard, F. Caro-Sampara [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1997. — Vol. 41, № 8. — P. 1636–1640.

163. *Wurthwein G.* Population Pharmacokinetics of Amphotericin B Lipid Complex in Neonates / G. Wurthwein, A. Groll, G. Hempel [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, № 12. — P. 5092–5098.

164. *Zeitlinger M.* Relevance of Soft-Tissue Penetration by Levofloxacin for Target Site Bacterial Killing in Patients with Sepsis / M. Zeitlinger, P. Dehghanyar, B. Mayer [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 11. — P. 3548–3553.

4.1. Три типа повреждающего действия антибиотиков на организм человека

Один из центральных, основополагающих вопросов антимикробной терапии — повреждающий потенциал этиотропных лекарственных средств, используемых для борьбы с возбудителями инфекционной патологии. Это не только проблема диагностики, профилактики и лечения осложнений, что понятно и очевидно. Повреждающее действие противомикробных препаратов самым непосредственным образом влияет на такие критерии, как чувствительность или устойчивость микроорганизмов к антибиотикам и другим антимикробным средствам, т. е. на то, что называется клинической чувствительностью или резистентностью возбудителя. Все табличные данные, в которых врач находит показатели, позволяющие интерпретировать результаты определения чувствительности микроба, получены с учетом повреждающего действия антибиотика. Рекомендуемые дозы, которые врач имеет право использовать при лечении, тоже базируются на осознании того, что эти дозы не создадут в организме пациента концентрации, способные нанести вред, что эти дозы не приведут к проявлению повреждающего действия антибиотика.

Какой бы препарат, его дозу и путь его введения в организм врач ни выбирал, он всегда должен иметь в виду, чем они грозят больному, каких проявлений повреждающего действия антибиотика можно ожидать в данном конкретном случае.

Принцип безопасности при клиническом применении антимикробных лекарственных средств (т. е. третий принцип Флеминга) был, есть и будет актуальным, а о квалификации врача судили и судят по тому, как он умеет предвидеть осложнения, своевременно распознавать их симптомы, насколько он в состоянии так корректировать антибиотикотерапию, чтобы осложнения купировались без снижения эффективности этиотропного лечения.

Необходимо обратить внимание на терминологию. Противомикробные препараты по своему повреждающему действию отличаются от остальных лекарственных средств. У них в организме чело-

века есть мишень, на которые остальные лекарственные средства не действуют. Это так называемая нормальная микрофлора человека (правильнее называть ее резидентной). Эти микроорганизмы отнюдь не безразличны для макроорганизма и, если эта микрофлора подавляется или меняется количественно и качественно, наступают нарушения гомеостаза, порой очень серьезные. Подобное опосредованное, истинно побочное действие так и называют побочным или биологическим повреждающим действием антимикробных лекарственных средств. Некоторые авторы используют термин «побочное действие» для обозначения любого типа повреждающего действия, что применительно к антибиотикам и другим этиотропным препаратам представляется не вполне рациональным. Лучше обозначать им третий тип повреждающего действия — все, что связано с подавлением микрофлоры человека.

Прогнозирование, диагностика, профилактика различных типов повреждающего действия имеют свои принципиальные особенности. Их следует дифференцировать, в практическом плане это важно. Следовательно, и обозначение должно быть индивидуальным, конкретным, не допускающим разночтений. Несмотря на стертость, неопределенность границ между некоторыми частными вариантами повреждающего действия, несмотря на то, что в отдельных случаях механизм повреждающего действия скорее предположителен, чем определен, а иногда просто не известен, автор предложил ориентироваться на три его основных типа [7]:

- прямое токсическое (органотропное) действие;
- аллергенное действие;
- побочное (биологическое) действие.

Каждый тип повреждающего действия имеет свои базовые характеристики, каждый проявляется по-своему и, подчеркнем еще раз, требует разных подходов для предупреждения и диагностики. Поэтому каждый из них заслуживает отдельного рассмотрения.

1. Прямое токсическое (органотропное) действие антибиотиков и химиотерапевтических препаратов. Основные характеристики.

Этот тип повреждающего действия определяется химической природой лекарственного вещества. Можно выделить шесть основных характеристик прямого токсического действия (ПТД).

1) ПТД является избирательным. Антимикробный препарат действует в организме человека на определенный орган или определенную ткань. Их обозначают как мишени повреждающего действия.

Мишень может быть одна, их может быть несколько. Но никогда антибиотик не бывает универсальным, не бывает так, чтобы он вызывал токсическое поражение всех или многих органов. Глав-

ное — это индивидуальность, способность повреждающе действовать только на свои мишени. Так, у бензилпенициллина одна мишень в организме человека — кора головного мозга. У аминогликозидов три мишени повреждающего действия: почки, слуховой анализатор, нервно-мышечные синапсы; у эритромицина — кишечник и печень и т. д.

2) Раз у каждого антибиотика, у каждого противомикробного препарата свои мишени, то и симптомы повреждающего действия (то, что принято называть клиникой) тоже индивидуальны, конкретны, связаны с нарушением определенного органа. И даже не органа вообще, а зачастую конкретной его структуры. Если аминогликозид нефротоксичен, то и действовать он будет в первую очередь на проксимальные отделы почечных канальцев. Если рифампицин гепатотоксичен, следовательно избыточное его накопление в печени приведет к дисфункции гепатоцитов. И в том, и другом, и в иных случаях клиническая картина повреждающего действия антимикробного препарата будет отражать вызванное им поражение определенного органа, его конкретной морфологической структуры. А это значит, что прямое токсическое действие прогнозируемо. Объект наблюдения врача в процессе лечения антибиотиком конкретен, осложнение реально диагностируемо на ранних стадиях его возникновения. Раз так, то его развитие может быть предотвращено еще тогда, когда требуется минимальное вмешательство или просто отмена препарата. Это не всегда удается, но реально, поскольку лечащий врач обязан помнить о прямом токсическом действии назначенного им лекарства.

3) Принципиальная особенность ПТД — его дозозависимость. Угроза развития осложнения и его тяжесть напрямую зависят от дозы антибиотика или, что более правильно, от той концентрации, которая создается в организме больного в результате введения препарата в выбранной дозе. Если допущена ошибка и неверно выбраны разовая и суточная дозы, если доза не адекватна состоянию экскреторных органов, если не учтены какие-либо иные факторы, приводящие к превышению концентрации антибиотика в организме больного, то это способствует ПТД препарата. Надежный способ предупредить подобную ситуацию — отслеживать концентрацию антибиотика в крови больного. Для некоторых препаратов «строгого дозирования» предельно допустимая концентрация в крови известна, методы ее определения установлены. Но широкого практического использования этих данных пока нет. Таким образом, для профилактики ПТД главным остается правильный выбор дозы (разовой и суточной).

4) Бесспорная зависимость ПТД от дозы, тем не менее, имеет свои варианты. Противомикробный препарат действует на ткань органа, а орган может находиться в таком состоянии, что, казалось бы, вполне безопасная концентрация антибиотика в тканях, полученная в результате выбора оптимальной дозы, окажется чрезмерной. Отсюда еще одно условие, определяющее возможность развития ПТД — состояние органа (ткани) мишени. Если орган (ткань) поражены, если в них протекает какой-либо патологический процесс, то их чувствительность к повреждающему действию антимикробного препарата возрастает (порой очень существенно). Окажется, что формально правильно выбранная доза антибиотика в данной конкретной ситуации будет чрезмерной. Известна, например, особая чувствительность к аминогликозидам пораженных почек и органов слуха (при заболеваниях среднего и, особенно, внутреннего уха). Хлорамфеникол, сульфаниламиды опасно назначать больным с анемией. Этот список будет продолжен в соответствующих разделах. Главное заключается в том, чтобы подчеркнуть, профилактика ПТД напрямую связана с правильной критичной оценкой состояния того органа, который для выбранного противомикробного препарата является мишенью.

5) Вероятность проявления ПТД напрямую зависит от состояния экскреторных органов. Фактически речь идет о почках (прежде всего) и печени. Именно от их функции зависит, будет ли выведение подавляющего большинства антимикробных препаратов обычным (физиологически обусловленным) или замедленным, будет ли очищение организма от препаратов традиционным или пролонгированным, будет ли при повторных введениях лекарства сохраняться лечебная концентрация в организме больного или происходить его кумуляция. В конечном итоге, речь идет о том, приведет или не приведет недостаточная экскреция антимикробного препарата к превышению его допустимого уровня в крови и тканях, будут или не будут созданы тем самым условия для ПТД антимикробного средства. Подчеркнем еще раз, обычно это происходит при патологии почек и печени, при таких заболеваниях, которые приводят к подавлению их функции (гепатит, нефроз, нефрит и т. п.).

Но ведь недостаточность экскреторных органов не обязательно связана только с патологией почек или печени. Она может определяться и вполне закономерным состоянием больного, например, возрастными особенностями функции тех же почек или печени. Это особенно демонстративно у детей первых дней жизни. Почки новорожденного «недостаточны», их функция несовершенна, и они не справляются с выведением антибиотиков так, как это делают почки

детей в 3-месячном возрасте и старше. Экскреторная функция почек и печени может быть (по сравнению с этим же показателем у людей среднего возраста) снижена в старости. Речь не идет о патологии, речь идет о возрастных особенностях экскреторных органов. Следовательно, возможность ПТД определяется не только патологией органов выведения, но и их физиологическим состоянием.

б) Чувствительность органа-мишени к прямому токсическому действию антибиотика может возрасти, если на него одновременно действует другой медикаментозный препарат с аналогичным негативным потенциалом. То есть речь идет о возможности потенцированного повреждающего эффекта. Это могут быть и два антибиотика, и два фармакологически разных препарата. Хотя их дозы будут строго соответствовать существующим требованиям, ПТД окажется реальным в силу сложения действия двух препаратов. Хорошо известно, что не следует одновременно или последовательно (без перерыва) применять два аминогликозидных антибиотика именно в силу их однонаправленного действия на почки и органы слуха. То же можно сказать о сочетании аминогликозидов с полимиксинами или ванкомицином (хотя к последнему прибегают). Опасно совместное применение сульфаниламидов и вводимых перорально противодиабетических средств, макролидных антибиотиков с гепатотоксичными препаратами других групп. Список взаимодействующих лекарств велик и приведен в специальной литературе. Во всех подобных ситуациях сочетание антибиотиков и противомикробных средств или их же с другими лекарствами или не приемлемо, или требует коррекции доз, или, в худшем варианте, если такое сочетание лекарств необходимо, особого врачебного наблюдения за состоянием больного.

Еще раз обратим внимание на индивидуальность для каждого антибиотика, для каждого противомикробного средства проявлений ПТД, что самым непосредственным образом влияет и на прогнозирование, и диагностику осложнения. При всех оговорках, и то и другое зависит от лечащего врача, от его подготовки.

2. Иначе характеризуется второй тип повреждающего действия — аллергенное. Его основная характеристика — в отсутствии индивидуальности, своеобразия, специфичности для каждого лекарственного средства. Любой врач хорошо знает, антибиотики вызывают аллергические реакции. Но какие конкретно аллергические реакции возникают при применении конкретного препарата, какие из них специфичны для данного антибиотика, на этот вопрос с не очень большой натяжкой можно ответить — все! Есть перечень аллергических реакций и есть перечень антибиотиков, и каждая реакция

может быть вызвана каждым антибиотиком, причем по клиническим проявлениям от легкой до тяжелой. Речь может идти только о том, что одни антибиотики вызывают такую-то реакцию часто, другие — редко, третьи — очень редко.

Сенсибилизация к антибиотику, безусловно, зависит от дозы. Чем больше курсовая доза, тем чаще больной оказывается чувствителен к препарату. Но это очень относительная характеристика, она не конкретна; никто не скажет, какая доза опасна, какая нет. Так же как нет ответа на вопрос, какая концентрация антибиотика в организме ведет к гиперчувствительности. А что касается разрешающей дозы, то она вообще может быть сколь угодно мала. Все, что можно заметить, это то, чем она больше, тем вероятнее реакция (и то, далеко не всегда).

Общая закономерность заключается в том, что сенсибилизация возможна только при условии контакта человека с антимикробным препаратом. Чем длительнее этот контакт, чем чаще он повторяется, тем вероятнее развитие аллергенного статуса. Этот контакт может быть явным (лечение больного, профессиональная деятельность медработников и производителей антибиотиков). Он может быть неочевидным. Например, при использовании продуктов питания, полученных от животных, которым вводили антимикробные препараты. Исключение составляют дети, которым антитела к тому или иному антигену передаются от матери с кровью (плоду) или с молоком (ребенку). Получается своего рода «пассивная иммунизация».

Из сказанного очевидно, что сенсибилизация больного к антигену происходит при любом варианте применения антимикробного препарата: при его парентеральном применении, пероральном введении, ингаляции, нанесении на кожу и слизистую оболочку. Аллергеном может быть сама молекула препарата, ее фрагмент или дериват. Верно, антимикробные средства и их метаболиты, как правило, слишком малы, чтобы быть полноценным антигеном, они являются гаптеном. Но в организме человека достаточно белковых молекул для конъюгации с гаптеном, чтобы аллерген стал функционально полноценным.

Легко заметить, что второй тип повреждающего действия антимикробных препаратов имеет общие черты для аналогичного действия любых лекарственных средств и по механизму возникновения, и по клиническим проявлениям. Это то, что принято называть лекарственной болезнью.

3. Иное дело, когда речь идет о третьем типе повреждающего действия, о так называемом побочном или биологическом действии. Это осложнение, которое возникает в результате действия антимик-

робного препарата не на человека, а на микроорганизмы, обитающие в макроорганизме. Речь идет об осложнениях, которые могут вызвать только препараты этиотропного действия — антибиотики и другие противомикробные средства. Подавление микрофлоры приводит к ряду патологий, которые обсуждаются далее. Побочное (биологическое) действие определяется:

- спектром противомикробного действия лекарственного средства; чем он шире, тем более вероятно возникновение осложнения;
- дозой противомикробного средства, в первую очередь курсовой; чем больше доза, чем длительнее действие антибиотика на «нормальную» микрофлору человека, тем вероятнее проявление повреждающего действия;
- бактерицидностью препарата, его способностью вызывать лизис микробной клетки с высвобождением токсичных метаболитов микроба;
- состоянием больного, качеством его резидентной микрофлоры, состоянием иммунной системы (расхожее, но весьма уместное в данном случае утверждение).

Как уже подчеркивалось, хотя в медицинской литературе повреждающее действие антибиотиков упоминается достаточно часто, далеко не во всех случаях изучены его механизмы, не всегда есть возможность провести четкую грань между различными типами повреждающего действия. Тем не менее, наиболее частые осложнения, их тяжелые формы представлены достаточно подробно. Их механизмы, их клинические проявления известны. О таких осложнениях любой врач должен знать и уметь их предупреждать и лечить.

4.2. Прямое токсическое действие антимикробных препаратов

Общая характеристика прямого токсического действия антимикробных препаратов (избирательность, дозозависимость и др.) приведена выше. Далее дана характеристика основных его проявлений.

4.2.1. Нефротоксическое действие

Антибиотики оказывают прямое токсическое действие на почки. Это одно из распространенных и, зачастую, тяжелых осложнений противомикробной терапии. Кроме того, есть еще и нефропатии аллергической природы, которые встречаются значительно реже, требуют иной тактики и в данном разделе не рассматриваются. Если исходить из достаточно противоречивых литературных данных, то от 5

до 10 % всех случаев повреждающего действия антибиотиков — это проявление их нефротоксичности.

Потенциал повреждающего действия на почки противомикробных препаратов очень различен. Их можно разделить с определенной условностью на три группы (см. ниже):

- нефротоксичные;
- нефротоксичные в особых условиях;
- не нефротоксичные.

Естественно, наибольшее внимание привлекает первая группа. Верно, прежде чем назвать особо опасные препараты, нужно сделать существенную оговорку. О нефротоксичности можно судить во-первых по частоте появления симптомов поражения почек при антибиотикотерапии, и во-вторых — по тяжести возникающей при этом патологии. То и другое не обязательно совпадает. Если иметь в виду те препараты, введение которых часто приводит к патологии почек, то это антибиотики аминогликозидной группы (канамицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилимицин, а в прежние времена еще неомицин, мономицин и нек. др.), амфотерицин В, амфотерицин В липосомальная форма, полимиксины (полимиксин В и полимиксин Е, он же колицин), капреомицин, бацитрацин (последние два в России сегодня не применяют). В перечень препаратов, назначение которых может привести к тяжелым осложнениям, входят аминогликозиды, полимиксины, амфотерицин В и его липосомальная форма, ванкомицин, имипенем — циластатин, фторцитозин, сульфаниламиды (табл. 4.1, 4.2).

Ко второй группе препаратов, нефротоксичных в особых условиях, следует отнести, прежде всего, цефалоспорины. Это обширная

Таблица 4.1

Нефротоксичность антимикробных препаратов
[21, 40, 45, 47, 58, 70, 74, 76, 77, 80]

Нефротоксичность препаратов проявляется часто и может иметь тяжелую форму	Нефротоксичные препараты, вызывающие менее тяжелую патологию	Не нефротоксичные препараты
Аминогликозиды (канамицин, гентамицин, тобрамицин и др.). Амфотерицин В (включая «иммобилизованные» лекарственные формы). Полимиксины В и Е. Капреомицин. Сульфаниламиды.	Ванкомицин. Фторцитозин. Имипенем. Цефалоспорины. Фторхинолоны. Тетрациклины (метаболиты).	Макролиды (эритромицин и др.). Пенициллины. Хлорамфеникол. Линкозамиды.

Таблица 4.2

Лекарственные поражения почек, вызываемые нефротоксичными антимикробными препаратами [3, 4, 41, 45]

Патология	Антимикробные препараты (выборочно)
Острый канальцевый некроз	Аминогликозиды (канамицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин и др.). Полимиксины В и Е. Цефалоспорины. Амфотерицин В. Сульфаниламиды
Лекарственный канальцевый (метаболический) ацидоз	Амфотерицин В. Тетрациклин (метаболиты)
Обструкция мочевых путей.	Сульфаниламиды.
Кристаллурия	Фторхинолоны
Интерстициальный нефрит	Сульфаниламиды (включая сочетание с триметопримом). Хинолоны. Рифампицин. Ванкомицин
Гломерулонефрит	Сульфаниламиды. Цефалоспорины. Рифампицин

группа антибиотиков, большинство из которых могло бы применяться в самом широком диапазоне доз (вплоть до мегадоз), если бы не нефротоксичность. Она проявляется при больших дозах этих антибиотиков, как разовых, суточных, так и особенно курсовых. В обычных терапевтических дозах в пределах 100 мг/кг в сутки они, как правило, не нефротоксичны, но в больших поражают почечные канальцы. В особых условиях проявляется нефротоксичность тетрациклинов, прежде всего тетрациклина, а в недавнем прошлом оксиги и хлортетрациклинов. Собственно говоря, опасна не сама молекула антибиотика, а продукты ее трансформации (так называемые эпиапигидросоединения). Это превращение происходит, если тетрациклины хранят в неблагоприятных условиях, например, на свету, в теплом месте, при повышенной влажности. Если хранить тетрациклины в сухом, защищенном от солнечных лучей месте и следить за температурным режимом хранения, то их прямого токсического действия на почки можно избежать. Сегодня почечные осложнения при приеме тетрациклинов встречаются редко, поскольку широко назначаемый доксициклин наиболее благополучен в этом отношении. Видимо, не нефротоксичен и тигециклин, новый антибиотик, близкий по структуре к тетрациклинам.

Наконец, многие антибиотики не являются нефротоксичными; это пенициллины (напомним, что аллергияпатология в данном слу-

чае не обсуждается), макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин и др.), родственные им кетолиды, линкозамиды, хлорамфеникол и нек. др.

Особого внимания заслуживает нефротоксичность первой группы антибиотиков, а среди них, безусловно, аминогликозидов. Если бы не нефротоксичность и ототоксичность, антибиотики аминогликозидной группы, в силу их высокого лечебного потенциала, занимали бы в лечении больных значительно большее место (и сегодня не малое). Но именно эти две мишени их повреждающего действия, почки и слуховой анализатор, лимитировали возможность утилизации этих антибиотиков. Все требования к строгому дозированию, к контролю за состоянием больного в процессе применения аминогликозидов, к проведению мониторинга за содержанием их в крови основаны на опасности нефротоксического, а также ототоксического действия.

Что же происходит, когда больному вводят антибиотики аминогликозидной группы? Почки играют основную роль в выведении этих препаратов, как бы не различались аминогликозиды по роли почек в их экскреции. Не менее 60 % антибиотиков и более выводится с мочой. В почках (а затем и моче) создаются высокие концентрации лекарств (это универсальное свойство всех аминогликозидов, введенных парентерально). Но даже не это главное. После гломерулярной фильтрации большие количества аминогликозидов (около 5 % от дозы, а это очень много) депонируются в эпителии проксимального отдела канальцев. Вот это накопление в клетках чужеродного химического соединения приводит к многочисленным дозозависимым морфологическим и функциональным изменениям в эпителии. Если концентрация антибиотика невелика (т. е. если больному ввели его немного) процесс начинается с того, что аминогликозид ингибирует активность некоторых ферментов в лизосомах клеток эпителия (фосфолипазы, сфингомиелазы). Это приводит к накоплению в лизосомах фосфолипидов. Сначала лизосомы, а потом и вся клетка становится функционально неполноценными, меняется структура клетки, уменьшается способность канальцев к реабсорбции, а уже затем (если терапия аминогликозидом продолжается и антибиотик по-прежнему накапливается в ткани почек, в канальцах прежде всего) развиваются дегенеративные изменения, распространяющиеся на клубочки. При больших дозах аминогликозида, а, следовательно, при его значительных концентрациях в ткани почек, процесс развивается более драматично. Нарушаются функции щеточной каймы, базолатеральной и апикальной мембран, резко снижается реабсорбция воды, глюкозы, HCO_3 , изменяется

транспорт белков и катионов, нарушается дыхание и метаболизм клеток почечной паренхимы и мн. др.

Механизмы возникновения перечисленных и ряда других изменений в структуре и функции клеток почек еще не вполне ясны. Значительно более очевидны те клинические проявления, с которыми сталкивается врач при действии аминогликозидов на почки. Гломерулярная фильтрация снижается, развивается гипоосмотическая полиурия, происходит потеря солей. Позднее развиваются олигурия, азотемия. Отсюда следует первое важное заключение. Все то, что названо выше достаточно легко диагностируемо. Появление клеточных элементов и белка, иногда эритроцитов в моче, повышение уровня креатинина крови (соответственно снижение клиренса креатинина), то же самое применительно к инулину и мочевины на фоне введения больному аминогликозида незамедлительно ставит вопрос о прекращении антибиотикотерапии. Это тем более важно, поскольку поражение почек аминогликозидами обратимо. Главное своевременно «увидеть» осложнение, вовремя прекратить использование антибиотика, не довести поражение почек до того состояния, когда изменения паренхимы зашли слишком далеко. Нефротоксикоз при применении аминогликозидов, как правило, развивается постепенно, шаг за шагом, и также шаг за шагом появляются симптомы осложнения. Задача сводится к тому, чтобы не пропустить момент их появления. Правда, иногда может развиться острая почечная недостаточность, почечный блок. Это бывает очень редко и, обычно, связано с патологией почек иной природы, предшествующим применением токсичных для почек препаратов, передозировкой самого аминогликозида (такие «ошибки» тоже известны). В данном случае необходимо вернуться к тому, о чем говорилось выше: есть состояния, которые способствуют проявлению прямого токсического действия антибиотиков и других противомикробных средств. В этих ситуациях при выборе антимикробного препарата необходимо учитывать весь комплекс свойств лекарства, тех опасностей, которые с ним связаны, анамнез и состояние больного. При определенных условиях от аминогликозидов приходится отказаться. Естественно, что сказанное не имеет отношения к тому, что упомянуто как «ошибки»; это отдельная тема. Кроме того, ошибки при использовании аминогликозидов просто недопустимы.

Профилактика нефротоксического действия аминогликозидов является, пожалуй, предметом наибольшего внимания исследователей, если иметь в виду токсическое действие антибиотиков. Это связано и с высокой оценкой их лечебного потенциала, и с перспективностью своевременной диагностики (чего нет во многих областях

проблемы осложнений антибиотикотерапии), и с очевидными показателями эффективности (неэффективности) предлагаемых мер (почки, в этом отношении, позволяют использовать много больше тестов, чем другие органы). Что же входит в перечень рекомендуемых или обсуждаемых мероприятий?

1. Оценивать состояние почек до назначения аминогликозидов — анамнестически, лабораторно. Не назначать аминогликозиды при патологии почек, если есть признаки нарушения их функции.

2. Соблюдать требования к дозированию. Строго их придерживаться. Не выходить за рамки рекомендованных суточной и курсовой доз. Ограничиваться 5–7 дневным курсом и превышать его лишь в исключительных случаях.

3. Контролировать состояние почек, особенно при пролонгировании курса. В период стандартного курса обязательно хотя бы однократно делать анализ мочи (через 2–3 суток от начала терапии).

4. Не использовать другие нефротоксичные препараты при применении аминогликозидов.

Перечисленное — это обычные, простые требования. Есть и другие, еще не устоявшиеся, но активно обсуждаемые.

5. Вводить суточную дозу антибиотика аминогликозидной группы однократно. Одни рассматривают такое предложение только как способ повышения эффективности антибиотикотерапии, другие считают, что риск проявления токсичности аминогликозидов при этом снижается. У однократного введения аминогликозидов все больше сторонников, причем имеющих доказательный опыт, но есть и противники [23, 51, 55, 63].

6. Использовать аминогликозиды, обладающие меньшим сродством к лизосомальным фосфолипазам, ингибирование которых является одним из начальных механизмов развития осложнения. Самым доступным среди таких антибиотиков является амикацин. Есть сообщение об аналогичном преимуществе нетилмицина. Среди препаратов, применяемых за рубежом, по этой же характеристике положительно оценивают изепамицин, арбекацин и некоторые соединения еще не вошедшие в широкую клиническую практику.

7. Использовать медикаменты, влияющие на отдельные звенья патогенетической цепи развития осложнения. Это витамины С, D и E, аминокислоты лизин и аспарагин, препараты кальция, кортикостероиды и ряд других. Одни из них являются конкурентами аминогликозидов за места связывания со структурами клеток канальцев, другие меняют рН среды в кислую сторону (это снижает активность аминогликозидов), третьи ограничивают фосфолипидоз, антиоксиданты предупреждают деструктивные процессы в тканях

и т. д. Однако ни одна из перечисленных мер пока достаточного подтверждения и, как следствие, системного применения не нашла.

Самым надежным были и остаются прогнозирование осложнения, его своевременная диагностика и прекращение применения аминогликозида при первых признаках лекарственной нефропатии.

Заслуживает обсуждения нефротоксичность цефалоспоринов. Для этого есть несколько оснований. Цефалоспорины, наряду с пенициллинами, сегодня являются доминирующей группой антибиотиков. Показания к их применению широки. Если бы не нефротоксичность, цефалоспорины (во всяком случае многие) можно было бы применять в широком диапазоне доз, но опасность повреждающего действия на почки не дает такой возможности. Цефалоспорины, будучи бета-лактамидами, по их противомикробному действию хорошо сочетаются с аминогликозидами. Однако те и другие нефротоксичны. Возникает естественный вопрос, насколько допустимо такое сочетание? Нельзя обойти и то обстоятельство, что в ряде изданий обучающего плана проблема нефротоксичности цефалоспоринов не упоминается, она как бы не существует.

Если начать с последнего, то реальность прямого токсического действия на почки цефалоспоринов не вызывает сомнений. В свое время именно это обстоятельство заставило отказаться от цефалоридина, весьма популярного тогда цефалоспорина I поколения. Верно и то, что последующие цефалоспорины — цефалотин, цефазолин, цефуроксим, цефотаксим и другие, вплоть до их IV поколения оказались в этом отношении благополучнее первенца, но это суть дела не меняет. Специальные сравнительные экспериментальные исследования действия на почки цефалотина, цефазолина, других препаратов, многочисленные клинические наблюдения показали реальность такой угрозы. В каких случаях она проявляется? Прежде всего, при применении цефалоспоринов в больших дозах — более 6,0 г антибиотика для взрослого человека (более 100 мг/кг веса больного в сутки). Это не обязательная реакция, известно благополучное введение цефазолина, цефалотина в дозах 150 мг/кг в сутки, но опасность «неблагоприятного ответа» почек на такую дозу (концентрацию в почках) резко возрастает. Проявляется осложнение появлением белка и форменных элементов в моче, повышением уровня азота в крови. Хотя надо подчеркнуть, что в последние годы сообщений о существенной азотемии в доступной литературе не было. Возможно, это связано с устоявшимися требованиями к дозированию цефалоспоринов.

Нефротоксичность цефалоспоринов проявляется при их применении с препаратами, обладающими таким же повреждающим

потенциалом. В частности это было отмечено при назначении цефалоспоринов больным, получавшим петлевые диуретики (фуросемид). Продолжением этой же темы является сочетанное применение цефалоспоринов с аминогликозидами. То, что при этом риск нефротоксического действия увеличивается, было показано экспериментально достаточно убедительно. Канамицин, гентамицин потенцировали повреждающее действие на почки цефалотина, цефазолина и нек. др. антибиотиков (или наоборот вторые потенцировали действие первых). Есть клинические наблюдения, свидетельствующие о нефротоксичности цефалотина в сочетании с канамицином, цефалотина с гентамицином, цефазолина с гентамицином и нек. др. Осложнение не является частым, но его возможность — это реальность, с которой необходимо считаться. Вместе с тем, закономерен вопрос о допустимости клинического применения сочетания цефалоспоринов с аминогликозидами, если к тому есть очевидные клинические показания. На этот вопрос дают положительный ответ. Необходимость терапии многих тяжелых заболеваний, целесообразность потенцированного действия на возбудителя (а сочетание бета-лактамов с аминогликозидами часто является оптимальным) требует совместного применения тех и других. Но это в то же время предполагает, что контроль за функцией почек и коррекция терапии в случае проявления нефротоксического действия антибиотиков, являются предметом особого внимания лечащего врача.

Следует отдельно упомянуть нефротоксичность амфотерицина В по двум причинам. Хотя этот антибиотик используют несравненно реже аминогликозидов и цефалоспоринов, он был и остается одним из основных (если не основным) препаратом для лечения наиболее тяжелых грибных инфекций, в том числе висцеральных и диссеминированных. И это при условии, что микозы все более и более становятся проблемной инфекцией. Кроме того, отечественные исследователи внесли существенный вклад в изучение его повреждающего действия (НИТИАФ, Санкт-Петербург). Амфотерицин В, безусловно, один из наиболее токсичных антибиотических препаратов, используемых в мировой лечебной практике. У его повреждающего действия ряд мишеней, в том числе и почки. Основной путь введения препарата в организм человека внутривенный (из кишечника он практически не всасывается). Эксперименты отечественных специалистов (Михайлец Г. А. [и др.], 1976) показали, что амфотерицин В, введенный в кровяное русло, вызывает в плазматических мембранах почек изменения содержания белков, липидов и РНК, причем они были не только количественные, но и качественные. Было показано действие антибиотика как на связанный с мембранами, так и сво-

бодный ядерный хроматин почек. Патологическим отражением этих и, вероятно, других, еще не установленных, изменений в интимной структуре клеток являлось уменьшение почечного кровотока и клиренса креатинина, а также нарушение проницаемости дистальных отделов почечных канальцев, что вело к местному ацидозу. Концентрационная функция почек нарушалась. По данным этих же авторов амфотерицин оказался способен поражать клубочковый аппарат почек, вызывая сморщивание и склерозирование клубочков, утолщение и склерозирование капсулы Шумлянско-го, просвет которой заполнялся бесструктурной белковой массой. Интенсивность морфологических изменений ткани почек могла быть различной, но в целом она характеризовалась рядом изменений, ведущих к нарушению выделительной функции почек.

В клинических условиях поражение почек при лечении амфотерицином В, как правило, наблюдали в случае его внутривенного применения. Найдено, что в той или иной степени реакция почек на внутривенное введение антибиотика наблюдается у всех больных с генерализованными микозами. Отмечали гипертермию, альбуминурию, повышение остаточного азота крови, кроме того, у некоторых больных наблюдали боли в поясничной области. Показано, что внутримышечное введение амфотерицина В также способно вызвать токсическую реакцию со стороны почек, в том числе повышение остаточного азота крови. Все авторы отметили обратимость поражения почек, развившегося в результате терапии амфотерицином.

Одним из частых проявлений почечных осложнений при применении антибиотика считают гипокалиемию, которая предшествует или сопутствует гипернатриемии и гиперхлоремии.

Определенные надежды на снижение нефротоксичности амфотерицина В были связаны с его иммобилизованными лекарственными формами (термин не вполне удачен, поскольку речь не идет об иммобилизации в буквальном смысле слова). Действительно, липидный комплекс и липосомальный препарат при их введении больным (в том числе в сравнительных исследованиях с использованием обычной лекарственной формы амфотерицина В) были несколько менее токсичны. Можно говорить о тенденции к снижению повреждающего действия на почки иммобилизованных препаратов, в том числе по изменению креатинина крови, мочевины крови, реабсорбции электролитов. Однако эффект нельзя признать существенным. Проблема нефротоксичности амфотерицина В внедрением новых лекарственных форм пока не решается.

Полимиксины относятся к числу антибиотиков, чье нефротоксическое действие проявляется сравнительно часто. Однако в отече-

ственной медицинской практике с ним сталкиваются редко, поскольку антибиотики этой группы не нашли в нашей стране широкого распространения, в том числе парентерально вводимые (полимиксин В, полимиксин Е). Клинические проявления нефротоксического действия развиваются постепенно, однако уже через 2 суток можно отметить появление в моче белка, гиалиновых и зернистых цилиндров, позднее — увеличение азота мочевины крови. В тяжелых случаях могут развиваться олигурия, выраженная азотемия. В почках в этих случаях отмечают острый некроз канальцевого эпителия. Своевременная отмена антибиотика приводит к обратному развитию симптомов с восстановлением функции почек и регенерацией пораженных участков их ткани. Однако в некоторых случаях, особенно у больных с патологией почек, процесс может оказаться необратимым.

К числу антибиотиков, пользующихся в настоящее время в силу очевидных клинических ситуаций значительным вниманием и обладающих определенным нефротоксическим потенциалом, принадлежат ванкомицин. Тяжелые инфекции, вызванные метициллинрезистентными стафилококками, являются побудительным мотивом для применения ванкомицина только парентерально (внутривенно), да еще в сочетании с нефротоксичными аминогликозидами (при тяжелых энтерококковых инфекциях практически обязательно). Тяжелые формы осложнения, как уже отмечалось, встречаются не часто. А вот повышение креатинина крови (как правило, относительно небольшое) и уменьшение клиренса креатинина наблюдают к концу десятидневного курса терапии у 20–30 % больных. Серьезные поражения почек, к счастью, достаточно редкие, возникают при длительном применении ванкомицина, особенно при патологии почек или применении антибиотика вместе с другими нефротоксичными препаратами. Известны случаи, когда развивалась почечная недостаточность, потребовавшая проведения гемодиализа.

4.2.2. Гепатотоксическое действие антимикробных препаратов

Печень играет заметную роль в метаболизме и выведении антибиотиков и других противомикробных средств. В какой-то степени подобный факт мог предопределить возможность достаточно частого повреждения органа в процессе противомикробной терапии. На самом деле это оказалось не совсем так. Хотя гепатотоксическое действие и является реальным, в клинической практике оно проявляется сравнительно редко и, в целом, не представляет большой проблемы. Во всяком случае оно значительно менее тревожно, чем ототоксиче-

ское, нефротоксическое действие антибиотиков или неблагоприятное влияние некоторых из них на желудочно-кишечный тракт.

Все сказанное отнюдь не значит, что гепатотоксичностью антибиотиков можно пренебречь. Ее следует учитывать при назначении определенных антибиотических препаратов, особенно при наличии «отягчающих» обстоятельств. Существует довольно четкая зависимость между фармакокинетикой антибиотиков и частотой или даже возможностью повреждающего действия их на печень. Пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды гепатотоксическим действием практически не обладают, хотя о нем иногда пишут. А вот осложнения, связанные с применением различных тетрациклинов и макролидов, хотя и индивидуальны для отдельных препаратов этих групп (это обсуждается далее), тем не менее они известны и в достаточной степени охарактеризованы. Демонстративны нарушения функции печени в процессе терапии рифампицином, некоторыми туберкулостатиками и противогрибными препаратами. Ниже представлены антимикробные препараты, оказывающие гепатотоксическое действие, и вызываемые ими поражения печени (табл. 4, 3, 4.4).

Суммируя известные данные по обсуждаемой проблеме, можно выделить следующие моменты:

- гепатотоксическим действием обладают антибиотики, в выведении которых печень играет заметную роль;
- гепатотоксическое действие зависит от дозы и длительности применения антибиотика; чем больше разовая и особенно курсовая дозы, тем вероятнее его проявление;

Таблица 4.3

Лекарственные поражения печени [4, 28, 35, 40, 60,66, 73]

Патология	Препараты (выборочно)
<i>Острая патология</i>	
Стеатоз	Тетрациклины
Дегенеративные процессы	Макролиды (триацетилолеандомицин), рифамицины
	азолы
Некроз	Изониазид
	Этионамид
Холестаз	Макролиды
	сульфаниламиды
	азолы (флюконазол, итраконазол, вориконазол)
<i>Хроническая патология</i>	
Хронический гепатит	Нитрофураны
Цирроз	Изониазид

Гепатотоксичность антимикробных лекарственных средств [3, 11, 14, 38, 39, 50, 52, 57]

Гепатотоксичные препараты, способные вызвать тяжелое поражение печени	Гепатотоксичные препараты, не вызывающие тяжелого поражения печени	Малотоксичные или не токсичные для печени препараты
Рифампицин. Изониазид. Этионамид. Тетрациклины (продукты распада)	Макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин и др.). Азолы (флюконазол, итраконазол, вориконазол, кетоконазол). Тербинафин	Фторхинолоны. Бета-лактамы. Хлорамфеникол. Аминогликозиды. Полимиксины

- осложнение возникает чаще и проявляется в большей степени на фоне печеночной патологии иной природы;
- нарушение функции почек и, вследствие, этого увеличение роли печени в выведении антибиотиков, потенциально гепатотоксичных, способствует проявлению их повреждающего действия;
- применение гепатотоксичных лекарственных препаратов (не антибиотиков) повышает вероятность повреждения органа в процессе антибиотикотерапии;
- наиболее чувствительны к гепатотоксическому действию дети первых недель жизни (особенно недоношенные), а также беременные.

Исторически среди антибиотиков, способных влиять на функцию печени при их высоком содержании в ткани органа, были тетрациклины, олеандомицин и эритромицин. Однако только в экспериментах с использованием очень больших доз препаратов были отмечены умеренные изменения паренхимы печени. В клинических условиях гепатотоксическое действие эритромицина, других макролидов проявляется редко и характеризуется главным образом повышением активности ферментов (аминотрансфераз), иногда гипербилирубинемией, болями в правом подреберье, тошнотой, рвотой и совсем редко желтухой, проходящей с отменой препарата. Следует подчеркнуть, что симптомокомплекс был описан при использовании таких препаратов, которые не нашли распространения в отечественной медицинской практике (триацетилолеандомицин, эритромицин эстолат). Что же касается эритромицина основания, его фосфатной соли, кларитромицина, олеандомицина (кроме триацетилолеандомицина), азитромицина, то опасность возникновения токсического повреждения печени, очевидно, минимальна и ее следует учитывать

только при назначении этих антибиотиков больным с тяжелым поражением печеночной паренхимы.

Гепатотоксичность тетрациклинов также привлекает определенное внимание. В свое время жировая дистрофия печени считалась одним из основных проявлений повреждающего действия этой группы антибиотиков. За 50 лет применения тетрациклинов накопилось значительное количество экспериментальных и клинических исследований, которые позволяют сделать некоторые обобщения. Прежде всего, следует отметить, что гепатотоксичность различных препаратов значительно отличается. Среди тетрациклинов, применявшихся в отечественной практике, наибольшим повреждающим действием обладал хлортетрациклин (биомицин). Сегодня его используют только в животноводстве. Значительно менее демонстративны данные о гепатотоксичности тетрациклина и доксициклина. Имеющаяся информация противоречива и не всегда убедительна. В то же время четкое представление по данному вопросу является важным, поскольку именно эти представители семейства тетрациклинов используются в практике отечественного здравоохранения.

Экспериментальные наблюдения ряда авторов показали, что введение тетрациклинов в больших дозах, значительно превышающих терапевтические, способно у отдельных видов лабораторных животных вызвать жировую дистрофию печени. Но клинические проявления действия тетрациклинов на печень, которые можно было бы достаточно убедительно связать с введением антибиотиков, отмечены редко. Наблюдали увеличение содержания жира в биопсированной ткани печени, некоторое изменение ее функции у больных, получавших тетрациклин в течение длительного (более месяца) промежутка времени.

Более серьезного внимания заслуживает развитие печеночной патологии у беременных женщин, получавших тетрациклин. Клиническая картина при этом была во многом сходна с симптомокомплексом, развивающимся при эпидемическом гепатите. Гипербилирубинемия достигала очень больших цифр. При этом часто происходили преждевременные роды. Сегодня подобных наблюдений нет, но это, вероятно, связано с тем, что тетрациклины беременным женщинам стараются не назначать из-за опасения развития уродств у плода.

Заслуживают давние упоминания об отдельных наблюдениях возможности развития печеночной патологии (быстропроходящей желтухи) у больных детей в послеоперационном периоде, которым внутривенно вводили тетрациклины.

Говоря о гепатотоксичности рифампицина, можно сказать, что она сегодня в клинических условиях проявляется относительно ред-

ко, но является реальностью, с которой приходится считаться. Богатый опыт систематического применения этого препарата при туберкулезе, накопленный отечественными и зарубежными специалистами, говорит о том, что симптомы поражения печени развиваются через 2–3 недели приема среднетерапевтических доз у 10–20 % больных. При оценке этих цифр следует учесть особенность фтизиатрической клиники, в которой противомикробные лекарственные средства применяют наиболее интенсивно и длительно. Показательны в этом отношении обобщенные данные терапевтической клиники Центрального института туберкулеза, из которых следует, что побочные реакции (все, не только со стороны печени) при применении различных противотуберкулезных препаратов составляли 25–35 %, а при введении рифампицина — 13,7 %. Очевидно, что удельный вес осложнений, вызванных рифампицином, относительно невелик.

Клиническая картина поражения печени в процессе рифампицинотерапии неоднотипна. Можно выделить три ее формы: бессимптомную, обратимую и тяжелую гепатотоксическую реакцию. Естественно, что четкую границу между всеми тремя вариантами провести трудно. Первая форма проявляется только в транзитном увеличении активности аминотрансфераз сыворотки крови и уровня билирубина крови без иных субъективных или объективных проявлений осложнения. Особенно часто наблюдают умеренное, а иногда и значительное увеличение активности аланин- и аспартатаминотрансфераз. Менее однозначны данные об изменении содержания билирубина в крови. Чаще этот показатель не меняется. Имеются и иные наблюдения. Некоторые авторы нашли, что введение антибиотика в суточной дозе 600 мг почти всегда (за редким исключением) приводит к повышению уровня билирубина в крови. Гипербилирубинемия может быть разной длительности: проходит сразу же после отмены антибиотика или даже в период терапии. Предшествующая патология печени не является обязательной для ее возникновения.

Вторая форма наиболее хорошо известна, ее описание и составляет большинство публикаций по данной проблеме. Клиническая картина при некоторой вариативности имеет ряд общих признаков. Через 2–3 нед. от начала терапии (иногда в иные сроки) появляются болезненность или чувство тяжести в правом подреберье, тошнота, потеря аппетита. При осмотре отмечают иктеричность склер и кожных покровов (распространенность и интенсивность желтухи зависит от тяжести осложнения), пальпаторно болезненность в области печени, увеличение печени. Биохимические исследования обнаруживают гипербилирубинемия, увеличение сывороточных трансфераз, щелочной фосфатазы, альдолазы. Чем раньше проявляются

симптомы поражения печени при терапии рифампицином, тем тяжелее протекает осложнение. Одной из основных особенностей данной формы гепатопатии можно считать ее обратимость. Большинство наблюдений показывает, что отмена антибиотика ведет к быстрому восстановлению функции печени. Более того, в некоторых случаях последующее повторное назначение антибиотика не вызывает выраженных расстройств или они опять имеют проходящий характер.

Очевидно, очень редко может развиваться тяжелая форма поражения печени, представляющая реальную угрозу жизни больного. Отмена препарата не ведет к обратному развитию симптомокомплекса, более того, болезнь прогрессирует. По данным Р. С. Шифриной (1976), тяжелая форма осложнения может закончиться летальным исходом. Считается доказанным, что одновременное лечение другими противотуберкулезными препаратами, прежде всего изониазидом, способствует проявлению гепатотоксичности рифампицина. Сегодня о таком осложнении упоминают очень редко, значительно реже, чем это было в первые годы применения рифампицина. Тем не менее о подобном опыте забывать не стоит.

Продолжая тему гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов, следует обратить внимание на куда более частое прямое токсическое действие таких лекарственных средств, как изониазид, пиразинамид, этионамид. Изониазид вызывает некроз гепатоцитов. Если прием препарата продолжается, течение осложнения приобретает драматический характер и может закончиться гибелью больного. Чем старше больной, который принимает изониазид, тем вероятнее развитие гепатита. Любая другая патология печени, алкоголизм, прием иных гепатотоксичных препаратов также способствуют возникновению и развитию осложнения. Если в этом случае препарат не отменить, не назначить больному соответствующую терапию и диету, смертность может достигнуть 6–12 %. Профилактика гепатита при лечении изониазидом начинается с обязательной оценки состояния печени, хотя бы путем проверки уровня аланин- и аспартаминотрансфераз в сыворотке крови. Существует рекомендация, по которой любому больному старше 35 лет, если показатели АсАТ и АлАТ в крови превышает норму, изониазид назначать не следует. Если на фоне лечения этим препаратом выявлено повышение содержания аминотрансфераз в 3–5 раз выше нормы, изониазид необходимо отменить. Некоторые авторы еще более радикальны и сам факт превышения нормы рассматривают как показание для отмены химиопрепарата. Естественно, что появление клинических симптомов гепатита (увеличение печени, билирубинемия, желтушность и т. д.) являются абсолютным показанием для отмены изониазида.

Структурно родственное изониазиду соединение, этионамид, также является гепатотоксичным противотуберкулезным средством и вызывает сходное поражение печени. По некоторым данным осложнение развивается у 5 % больных, получавших этионамид. Контроль за уровнем АлАТ и АсАТ рекомендован как необходимый тест для диагностики поражения печени и при превышении нормальных показателей препарат следует отменить.

Гепатотоксичность является одним из основных типов повреждающего действия пиразинамида. Он вызывает активацию лизосомальных ферментов клеток паренхимы печени с последующим их некрозом. Осложнение возникает очень часто при дозе 40–50 мг/кг в сутки, и лишь при ее двукратном уменьшении частота проявления гепатопатологии снижается до 1–2 %. Однако и сегодня суточная доза до 3 г считается допустимой (обычная — 30 мг/кг в сутки). При патологии печени назначение пиразинамида признается противопоказанным. В период терапии препаратом обязателен контроль уровня аминотрансфераз печени и при его росте — отмена препарата. Естественно, что любое клиническое проявление гепатита также служит абсолютным показанием для прекращения лечения пиразинамидом.

Заслуживает упоминания гепатотоксичность одной из широко применяемых групп противогрибных препаратов — азолов (имидазолов, триазолов). Это не частое и, обычно, не тяжело протекающее осложнение. Но число грибных заболеваний увеличивается, и частота применения азолов возрастает. Внутривенный путь введения все чаще используют для лечения тяжелых форм микотических поражений. Сам по себе контингент больных, которым противогрибные соединения вводят парентерально, часто отличается высокой чувствительностью к повреждающему действию лекарств. Такие основные лекарственные средства данной группы, как вориконазол, флюконазол, часто вводят внутривенно. Итраконазол обладает хорошими сорбционными свойствами, он вводится перорально. Все это создает предпосылки для проявления гепатотоксичности этих соединений. Она обычно проявляется повышением содержания в крови билирубина, увеличением уровня в крови аланин- и аспартаминотрансфераз, щелочной фосфатазы. При введении вориконазола в дозе 4 мг/кг в сутки существенное увеличение содержания билирубина в крови отмечено у 20 % больных [75]. Имеются сообщения о клинически выраженной желтухе, холестатическом гепатите, который связывают с применением итраконазола и флюконазола. Однако это редкие формы осложнений. Следует подчеркнуть, что после отмены препаратов симптомы поражения печени исчезают.

Фторхинолоны сегодня являются одной из наиболее применяемых групп противомикробных лекарственных средств. Их достаточно много, они различны и по структуре и по спектру действия. Фторхинолоны не считаются гепатотоксичными. Однако нельзя пройти мимо сообщений, в том числе достаточно убедительных, что отдельные препараты, особенно новые, способны вызвать реакцию со стороны печени. В основном, это изменения биохимических показателей крови. Такая реакция отмечена на введение моксифлоксацина, гатифлоксацина и некоторых других препаратов группы. Но в целом, гепатотоксичность фторхинолонов представляется незначительной.

Профилактика осложнений заключается в четком представлении о функции органа у больных, которым предполагается назначение гепатотоксичных препаратов. В частности, выраженная его патология является противопоказанием к применению рифампицина. В процессе терапии следует считать обязательным целенаправленное наблюдение за состоянием печени, ее размерами, чувствительностью при пальпации, цветом слизистых оболочек и кожи, а также контроль за уровнем билирубина крови, активностью ферментов крови (аспартат- и аланинаминотрансфераз). Частота проведения биохимического исследования должна варьировать в зависимости от результатов наблюдения за больным. Особого внимания заслуживают аминотрансферазы сыворотки крови. Повышение их активности наблюдают раньше других изменений показателей крови, в том числе содержания билирубина. Серьезное значение придают коэффициенту де Ритиса. Неблагоприятным прогностическим признаком при терапии рифампицином признается также увеличение показателя (более единицы) отношения суммарной активности трансфераз к активности щелочной фосфатазы.

4.2.3. Ототоксическое действие

Поражение слухового анализатора при антибиотикотерапии может быть отнесено к числу наиболее драматичных проявлений нейротоксического действия антибиотиков. Это не только связано с частотой его возникновения (осложнение сегодня не относится к числу частых), сколько с необратимостью вызванных изменений — тугоухостью и глухотой. У многих врачей, имеющих опыт систематического применения ототоксичных антибиотиков, аминогликозидов в первую очередь, есть определенное количество наблюдений подобного осложнения. В свое время именно угроза развития глухоты побудила резко ограничить применение одного из наиболее активных противобактериальных антибиотиков — неоми-

цина, оставив его только для лекарственных форм, используемых местно. Дозы других антибиотиков аминогликозидной группы также лимитированы по этой же причине (наряду с нефротоксичностью). Ототоксичность явилась одной из причин осторожного применения полимиксинов. Условная группировка ототоксичных антимикробных препаратов приведена ниже (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Ототоксичность антимикробных лекарственных средств
[1–3, 8, 40, 42, 63]

Ототоксичные препараты, вызывающие тяжелое поражение органов слуха	Ототоксичные препараты, не вызывающие тяжелого поражения органов слуха	Не ототоксичные препараты
Аминогликозиды. Стрептомицин. Неомицин. Канамицин. Гентамицин. Амикацин. Нетилмицин. Полимиксины В и Е. Ванкомицин	Эритромицин. Ванкомицин. Капреолицин. Азитромицин	Бета-лактамы антибиотики. Тетрациклины. Хлорамфеникол

Антибиотики можно разделить на три группы: в первую следует включить те из них, которые могут быть признаны истинно ототоксичными, способными при повторном введении в организм вызвать тугоухость, глухоту или вестибулярные расстройства. Как уже подчеркнуто, зачастую необратимые. Во вторую можно отнести те препараты, упоминания о действии которых на органы слуха являются редкими, не всегда убедительными. Третьи правильнее считать не ототоксичными. К первой относятся стрептомицин, канамицин, гентамицин, другие аминогликозиды, полимиксины. Условно можно отнести к этой же группе ванкомицин. В медицинской литературе уже редко, но упоминают виомицин (флоримицин), циклосерин (оба — противотуберкулезные антибиотики), ристомицин, которые тоже являются ототоксичными. По некоторым наблюдениям ванкомицин способен вызвать серьезные повреждения слухового анализатора, вплоть до необратимой глухоты. Однако таких наблюдений мало. Полагают, что для проявления эффекта необходимо высокое содержание антибиотика в крови.

В повседневной практике в качестве наиболее опасных по действию на органы слуха признаны антибиотики аминогликозиды, что закономерно связано с их широким использованием для лечения заболеваний бактериальной природы. Ототоксическое действие ами-

ногликозидов проявляется в поражении слуха и вестибулярных расстройствах. Стрептомицин, гентамицин, тобрамицин, сизомицин, амикацин, нетилмицин действуют в большей степени на вестибулярный аппарат; неомицин, канамицин, мономицин (паромомицин) — на слуховой анализатор. Следует подчеркнуть относительность такого деления, поскольку все варианты поражения слуха могут развиваться при применении любого из перечисленных антибиотиков. В частности, канамицин и неомицин могут вызвать вестибулярные расстройства (они, как предполагают, скорее всего имеют центральное происхождение).

Морфологической основой нарушений слуха при введении аминогликозидов являются дегенеративные изменения преимущественно внутренних волосковых клеток кортиева органа. Однако изменения могут быть более распространенными. Заслуживают упоминания давние результаты гистологического изучения кохлеарного аппарата больной, которой по ошибке внутримышечно неомицин был введен в дозе 8 г (больная погибла на фоне декомпенсации сердечно-сосудистой и почечной деятельности на 18-е сутки после инъекции). При патогистологическом изучении костной структуры сосцевидного отростка патологии найдено не было. В кортиевом органе отмечено уменьшение количества наружных и внутренних волосковых клеток. В ядрах сохранившихся клеток обнаружены дегенеративные изменения. Поражение эпителия найдено на всем протяжении улитки, особенно в области ее крючка. Число клеток Дейтерса и спирального ганглия оказалось уменьшенным.

Канамицин вызывает изменения наружных волосковых клеток кортиева органа, а также поддерживающих клеток. На первых стадиях заболевания (они совпадают с потерей способности больным улавливать высокочастотные тона) морфологические изменения еще могут быть частично обратимы; в дальнейшем, однако, они приобретают стабильный характер. Определенное значение в механизме ототоксического эффекта придается поражению кровеносных сосудов внутреннего уха, что ведет к нарушению трофики периферического слухового анализатора. После введения паромомицина наблюдали необратимые изменения клеток спирального ганглия и кортиева органа с их последующей атрофией. В сравнительных опытах было показано, что морфологические изменения, развивающиеся при введении экспериментальным животным паромомицина и канамицина, очень схожи с теми, которые наблюдают при использовании неомицина.

Серьезное значение для возникновения осложнений со стороны слухового анализатора имеют особенности фармакокинетики ами-

ногликозидов, которые хорошо проникают в эндолимфу и перилимфу, но медленно из нее уходят. Создается депо с высоким содержанием антибиотиков.

Частота проявлений ототоксичности антибиотиков варьирует в широких пределах. При лечении аминогликозидами ее наблюдают в 1–30 % случаев. Столь большой разброс связан со свойствами используемых антибиотиков, их разовой, суточной и курсовой дозой. Неудивительно, что фтизиатры отмечали поражение внутреннего уха наиболее часто, поскольку лечение туберкулеза требовало длительного и повторного введения стрептомицина. Так, по некоторым наблюдениям, токсическое поражение VIII пары черепно-мозговых нервов (неврит слухового нерва, вестибулопатия) были отмечены у 26 % больных, получавших стрептомицин по поводу туберкулеза легких. Однако в практике работы представителей иных клинических дисциплин в большинстве случаев аминогликозиды, в том числе стрептомицин, равно как и другие ототоксичные антибиотики, применяют значительно меньшими курсами. Поэтому частота осложнения найдена заметно меньшей. Необратимые поражения слуха, глухоту наиболее часто вызывал в прошлом неомицин, самый ототоксичный из всех антибиотиков. С запретом его парентерального использования информация о подобном повреждающем действии антибиотика стала исключительно редкой. Значительно большее внимание в настоящее время обращено на поражение периферического слухового анализатора, вызванное канамицином, гентамицином, тобрамицином и др. Итоги изучения проблемы более благополучны; те или иные изменения слуха возникают приблизительно в 1,5 % случаев, если, однако, нет предрасполагающих условий. Впрочем, вопрос остается спорным. Возможно, на небольшое снижение слуха врач не всегда обращает внимание. Широко используемых и простых объективных критериев оценки повышенной восприимчивости органов слуха больных к повреждающему действию препаратов нет. На реальность такой предрасположенности указывают давние наблюдения японских отиатров, которые аудиометрически установили, что нарушения слуха при введении амикацина (в том числе коротким курсом) можно отметить у 10 % больных.

Аналогичные цифры получены при изучении ототоксичности нетилмицина: у 10 % больных отмечены симптомы поражения слухового анализатора.

Существует ряд причин, способствующих развитию ототоксического эффекта. Они могут быть сформулированы следующим образом:

— применение высоких разовых, суточных и курсовых доз антибиотиков, обладающих ототоксическим действием;

- последовательное или параллельное назначение ототоксичных препаратов, в том числе и не антибиотической природы;
- одновременное с антибиотикотерапией или предшествующее ей длительное воздействие на органы слуха неблагоприятных факторов (интенсивные звуки, шум);
- ранее перенесенные заболевания органов слуха, приведшие к нарушению их функции;
- поражение почек, ведущее к повышению концентрации ототоксичных антибиотиков в организме;
- введение ототоксичных антибиотиков непосредственно в среднее ухо;
- интралюмбальное использование препаратов, обладающих тропизмом к органам слуха;
- увеличение проходимости гематоэнцефалического и гематолабиринтного барьеров;
- индивидуальная повышенная восприимчивость больного к ототоксическому действию антибиотиков.

Развитие глухоты или тугоухости может происходить постепенно или быстро. Первый вариант встречается чаще. Снижению слуха предшествует появление шума дискантного характера различной интенсивности. Процесс обычно бывает двусторонним. Вначале слух понижен на звуки высоких частот, реже на звуки всех тонов. Постепенно частичная потеря слуха сменяется глухотой. По данным отечественных исследователей (Плужников М. С., Теплицкая Т. И., 1970–1975) первоначально тональная аудиограмма имеет вид нисходящей кривой; дифференциальный порог силы звука уменьшен до 0,3–0,6 дБ, в конечной стадии определяется лишь остаточная слуховая функция в зоне низких и средних звуков (до 1000 Гц).

Снижение слуха может проявляться как в период лечения антибиотиками, так и после завершения курса. Известны наблюдения, когда первые симптомы тугоухости были зафиксированы спустя 1–2 мес. после завершения терапии аминогликозидами (речь, естественно, не идет о детях ранних возрастных групп, у которых, уже в силу иных причин, возможно еще более позднее установление диагноза). Клинические проявления ототоксического действия антибиотиков у значительной части больных обычно отмечают уже после прекращения терапии.

В определенной степени проявление той или другой формы зависит от ототоксических свойств антибиотиков. Наиболее благополучный в этом отношении стрептомицин обычно вызывает постепенное снижение слуха; быстрый процесс чаще был связан с терапией парентерально вводимым неомицином. Нарушение функции

почек или применение аминогликозидов в завышенных дозах немало способствует развитию процесса в короткие сроки.

Ототоксичность канамицина, пока еще достаточно интенсивно применяемого антибиотика аминогликозидной группы, заслуживает внимания. Наиболее часто осложнение развивается при его внутривенном и внутримышечном введении. Уже первые сообщения, появившиеся через год от начала клинического применения антибиотика (Frost J. [et al.], 1959), свидетельствовали об опасности поражения слуха при его парентеральном использовании. Исследователи выявили снижение слуха у 60 % больных, получавших антибиотик, показав, что эффект связан с введением больших курсовых доз (в тот период это практиковалось). В исследовании того периода была показана возможность развития осложнения при курсе, который достигал 42 суток. Тогда же было обращено внимание на опасность сочетанного использования канамицина с другими ототоксичными веществами. Наконец, в некоторых других сообщениях было отмечено снижение слуха, иногда улавливаемое только аудиометрически, при введении больным канамицина парентерально в суточной дозе 1–2 г в течение 7–8 дней, т. е. так же, как в большинстве случаев канамицин вводят сегодня. Помимо тугоухости в отдельных случаях наблюдали вестибулярные расстройства. Процесс обычно был двусторонний и лишь в отдельных наблюдениях односторонний.

Общепризнанной является взаимосвязь между функцией почек, дозой и длительностью курса, т. е. всем тем, что влияет на содержание канамицина во внутреннем ухе. Критерием опасности может косвенно служить концентрация канамицина в крови, которая не должна превышать 25–30 мкг/мл (по некоторым данным 29 мкг/мл). Больные старше 45 лет значительно восприимчивее к ототоксическому действию канамицина, чем молодые; осложнение у них развивается чаще и протекает тяжелее; возникновение его связано с введением небольшой дозы антибиотика. Ототоксическое действие канамицина чаще всего проявляется постепенно. Быстрая потеря слуха бывает редко и всегда при условии каких-либоотягчающих обстоятельств. Чаще поражение проявляется в тугоухости той или иной степени. В ряде случаев его диагностируют только на основании аудиограммы. Значительная потеря слуха и глухота развиваются приблизительно у 2 % больных; однако это усредненные данные.

Диагностика поражения слуха канамицином должна быть ранней. Вначале его улавливают только аудиометрически (выявленные изменения — это очень важный диагностический и прогностический признак), затем появляются шум в ушах, ощущение давления, зало-

женности. Если в этот период не прекратить лечение антибиотиком (а иногда и в этом случае) возникает потеря слуха, на которое обращает внимание уже сам больной. Сказанное объясняет необходимость систематического целенаправленного контроля состояния слухового анализатора в процессе лечения канамицином, своевременной отмены препарата, пока изменения не стали значительными.

Более широко применяемым в клинической практике аминогликозидом является гентамицин, который, прежде всего, действует на вестибулярный аппарат, но может также поражать и слуховой анализатор. Предельная концентрация в крови, которая условно принята как безопасная, составляет 8 мкг/мл. Курс лечения гентамицином не должен превышать 7–10 дней. Вестибулярные расстройства обычно развиваются раньше, чем снижение слуха; их возникновение связывают с заметно меньшими дозами. Морфологические изменения в вестибулярном аппарате также проявляются раньше, чем в улитке. Клиническими признаками осложнения являются головокружение и атаксия разной степени интенсивности, которые могут возникнуть как в период лечения, так и спустя 5–10 дней после его окончания; атаксия может быть резко выраженной. Исследование функции полукружных канальцев позволяет легко установить диагноз. Для осложнений, вызванных гентамицином, характерна относительная частота односторонних поражений. Клинически (но не морфологически, не функционально) вестибулярные расстройства обратимы: в течение 3–6 мес., иногда года, симптомы осложнения исчезают. Однако, как считают, улучшение или полное выздоровление связано с тем, что больной визуально или проприоцептивно координирует свое положение в пространстве.

При лечении гентамицином более драматично снижения слуха, поскольку оно необратимо и не может быть, в отличие от вестибулярных расстройств, компенсировано. Действие гентамицина на кохлеарный аппарат развивается постепенно. Снижение слуха может быть незначительным, улавливаемым только с помощью аудиометрии, однако известны и тяжелые формы. Еще в одной из ранних работ А. Nielsen и S. Elb (1973) отметили частичное снижение слуха у 3 из 37 больных, получавших внутривенно гентамицин. Хотя гентамицин преимущественно действует на вестибулярный аппарат, в этой серии наблюдений нарушение слуха не сопровождалось нарушением функции полукружных канальцев. Отмечены и более тяжелые поражения слуха у больных, получавших гентамицин внутривенно, с полной двусторонней его потерей, которая оставалась при контрольном обследовании больных спустя много месяцев. Нарушение слуха при лечении гентамицином в стандартных дозах в той или

иной степени часто связано с наличием неблагоприятного фона. Показателен в этой связи ряд наблюдений, в которых отмечено снижение слуха у больных детей после внутривенного или внутримышечного введения гентамицина и одновременно фуросемида или этакриновой кислоты.

Ототоксичность стрептомицина прежде всего проявляется в вестибулярных расстройствах. Поражения кохлеарного аппарата встречаются в 5–6 раз реже. Как уже отмечено выше, частота возникновения осложнения варьирует в широких пределах, что, естественно, связано с величиной дозы, продолжительностью курса и рядом предрасполагающих моментов. Полагают, что не менее, чем у 1 % больных, получавших стрептомицин в дозе более 15 мг/кг, имеются расстройства вестибулярной и слуховой функций. Ототоксическое действие антибиотика проявляется постепенно; чаще для этого не обходим длительный курс стрептомицинотерапии. Доза 4 мг/кг в сутки признана безопасной даже при многократном введении препарата. Однако как лечебная она явно недостаточна: минимальной является доза 15 мг/кг в сутки. В подавляющем большинстве случаев осложнение развивается после введения стрептомицина в курсовой дозе более 30 г. В редких наблюдениях оно возникло после введения 10 г и даже 1 г антибиотика; в таких случаях, видимо, имела место повышенная восприимчивость больных к антибиотику. Поскольку антибиотик при туберкулезе мозговых оболочек повторно вводят в спинномозговой канал, это способствовало частому проявлению в подобных клинических ситуациях ототоксичности препарата.

Клинически осложнение проявляется головокружениями, тошнотой, головными болями, нарушением координации равновесия (атаксией). В редких случаях при использовании больших доз стрептомицина, а также при задержке антибиотика в крови при тяжелом нарушении выделительной функции почек поражение вестибулярного аппарата развивалось остро. В течение короткого периода возникала полная невозбудимость лабиринта. Слуховые расстройства проявлялись позже вестибулярных, хотя их последовательность не была строго обязательной. В ряде наблюдений были зафиксированы только нарушения слуха.

Прогноз при вестибулярных расстройствах, вызванных стрептомицином, благоприятен. В легких случаях симптомы осложнения обратимы. В тяжелых случаях, в том числе и при полном подавлении функции канальцев, клинические проявления могут быть компенсированы за счет визуальной или проприоцептивной координации.

Ототоксическое действие полимиксинов проявляется редко, прежде всего, в силу весьма ограниченного парентерального исполь-

зования в нашей стране этих антибиотиков. Действуют препараты данной группы преимущественно на вестибулярный аппарат. Тяжелые формы атаксии при внутримышечном введении полимиксинов наблюдали уже после первых инъекций. Своевременная отмена полимиксинов приводила к быстрому восстановлению функции вестибулярного анализатора.

Как подчеркивалось выше, ототоксическое действие других антибиотиков проявляется крайне редко и соответствующие наблюдения не всегда убедительны. Например, в числе крайне редких причин снижения слуха упоминают терапию эритромицином. Если сравнивать осложнение, возникшее в результате лечения аминогликозидами и эритромицином, то можно отметить несколько существенных отличий: при использовании последнего тугоухость возникла только в результате длительного применения больших доз у больных с патологией почек. Что особенно важно, она была обратима. Нормализация слуха наступала быстро, в течение 1–3 недель.

Дети наиболее чувствительны к ототоксическому действию антибиотиков, особенно в раннем возрасте. Еще в давних работах А. И. Коломийченко (1972 г.) связал с предшествующей антибиотикотерапией глухоту и тугоухость 21,7 % детей, обследованных по поводу этой патологии. Близкую цифру (более 17 %) привели другие исследователи. Заметим, что эти величины установлены на основании обследования почти 2000 больных с поражением слуха. Предрасполагающими моментами к развитию осложнений являлись:

- применение для лечения детей ототоксичных антибиотиков (см. выше);
- использование больших разовых, суточных и курсовых доз антибиотиков, последовательное введение ототоксичных препаратов;
- возрастные особенности детей до 1–2 лет, в первую очередь, недоношенных;
- воспалительные заболевания органов слуха;
- предшествующая патология (асфиксия при родах, травма черепа, тяжелые заболевания иных органов и систем);
- неблагоприятный иммунный фон, аллергия к антибиотикам и другим лечебным препаратам;
- применение лекарственных веществ, способствующих проникновению антибиотика в слуховой аппарат;
- поражение сосудистой системы, нарушение трофики уха;
- назначение ототоксичных антибиотиков матерям в период беременности;
- сложность в диагностике поражения слуха у детей до года.

Уменьшение слуха у детей чаще отмечают через 1,5–2 мес. после применения ототоксичных препаратов, ухудшение его происходит постепенно. Однако иногда явления тугоухости могут проявиться и раньше, а глухота развиться в течение 1–2 нед. после прекращения терапии. Пол ребенка особого значения в этом случае, очевидно, не имеет.

Среди перечисленных моментов особо следует обратить внимание на ранимость органов слуха у недоношенных и детей первого года жизни. Эта группа включает более 70 % всех пораженных. Дети старшего возраста заболевают реже, хотя антибиотикотерапия у них обычно не отличается от противомикробного лечения более молодых пациентов. Полагают, что несовершенство отдельных органов и систем, прежде всего системы кровоснабжения, особенности детской реактивности обуславливают более частое проявление ототоксического действия антибиотиков в ранние периоды жизни человека.

Серьезное значение придается повышенной восприимчивости некоторых детей к повреждающему действию ототоксичных антибиотиков. Само по себе такое понятие, как «восприимчивость», весьма неопределенно; к сожалению, сегодня его трудно конкретизировать, дать достаточно мотивированные принципиальные рекомендации по диагностике подобного состояния. Отсюда вытекает мнение некоторых специалистов, полагающих, что для лечения детей в возрасте до 3 лет ототоксичные антибиотики следует применять как исключение, а не как правило, вопреки их несомненной терапевтической ценности.

Профилактика и лечение поражений слуха, возникающих как результат использования антибиотиков аминогликозидной группы, представляют собой трудно разрешимую задачу. Основу профилактики сегодня составляет точное соблюдение правил лечения ототоксичными препаратами. Недопустимо применение доз больших, чем это предусмотрено инструкцией по клиническому применению конкретного антибиотика; как правило, курс лечения аминогликозидами не должен превышать 7–10 дней (исключение составляет только фтизиатрическая практика). Антибиотики этой группы не должны назначаться один вслед за другим без двухнедельного перерыва, тем более их не следует использовать одномоментно. Недопустимо при лечении ототоксичными антибиотиками назначать другие препараты, потенцирующие этот эффект, стимулирующие их действие на органы слуха. Не рекомендуется в этот период использовать фуросемид, этакриновую кислоту, хинин. Следует избегать назначения аминогликозидов во всех случаях поражения среднего уха любой природы, использовать их местно при нарушениях целостности барабанной перепонки. Особое внимание необходимо обращать на

**Лекарственные поражения нервной системы,
вызванные противомикробными препаратами**
[2, 17, 19, 32, 56, 60, 68, 71, 72, 75]

Патология	Препараты (выборочно)
<i>Поражение центральной нервной системы</i>	
Эпилептиформные припадки Судороги	Пенициллины Карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем) Азтреонам Цефалоспорины Изониазид Циклосерин Метронидазол Фторхинолоны
Головная боль	Фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, гатифлоксацин и др.) Линезолид Телитромицин Метронидазол
Психические нарушения (возбуждение, депрессия, делирий и др.)	Фторхинолоны Амфотерицин В Вориконазол Рифампицин Изониазид Сульфаниламиды
<i>Периферические поражения</i>	
Блокада нервно-мышечной проводимости	Аминогликозиды (неомицин, канамицин, гентамицин, тобрамицин и др.) Полимиксины В и Е Капреомицин
Периферические нейропатии (нарушения чувствительности, мышечная гипотония и др.)	Ванкомицин Даптомицин Метронидазол Хлорамфеникол Этамбутол Рифабутин

функцию почек. У больных с нарушением выделительной способности почек доза антибиотиков должна быть уменьшена или их вообще не следует применять. Важным средством контроля безопасности лечения аминогликозидами в практике лечебных учреждений должно быть систематическое наблюдение за концентрацией антибиотика в крови. Ориентируясь на этот показатель, можно сохранить ценную для терапии возможность утилизации несомненно весьма эффективных антибиотиков даже при почечной патологии.

Естественно, что все больные, получающие аминогликозиды, должны быть под особым контролем врача. Появление шума или звона в ушах, чувства давления, головных болей, снижение слуха являются абсолютным показанием к отмене ототоксичных препаратов. Во всех доступных случаях желательно проводить аудиометрию после 5–7 дней введения антибиотиков.

Неоднократно предпринимались попытки лечить тугоухость, вызванную аминогликозидами, с помощью витаминов, биостимуляторов, физиотерапевтических процедур, однако убедительных данных об их полезности не получено.

Главным до сегодняшнего дня была и остается профилактика этих осложнений путем точного соблюдения правил применения ототоксичных препаратов, образно говоря — высокая дисциплина врачевания.

4.2.4. Нейротоксическое действие

Антибиотики способны вызвать поражение как центральной, так и периферической нервной системы. О патологии внутреннего уха говорилось выше. Среди других осложнений — энцефалопатии, нарушения нервно-мышечной проводимости и некоторые другие, о чем речь пойдет дальше (табл. 4.6). Сегодня врачи с ними встречаются не часто, поскольку опыт научил избегать эти осложнения, ограничивая сферу применения и дозу нейротоксичных препаратов. А ведь в начале эры антибиотиков закономерное желание нейрохирургов использовать лечебный потенциал пенициллина породил череду клинических наблюдений нейротоксических проявлений повреждающего действия этого антибиотика.

Пенициллины и, в меньшей степени, другие бета-лактамы обладают прямым токсическим действием на центральную нервную систему. С этим осложнением столкнулся еще А. Флеминг, создатель первого антибиотика, пенициллина. К счастью гематоэнцефалический барьер относится к числу высокоселективных для бета-лактамов антибиотиков. Через неповрежденные мозговые оболочки они почти не проникают, а через воспаленные — только некоторые из

них и то в концентрациях, практически не опасных для мозга. Напомним, что концентрация бензилпенициллина в ликворе составляет не более 2 % от концентрации в крови. Но это если оболочки не изменены. При бактериальном менингите концентрации могут достигнуть 10–30 % от концентрации в сыворотке крови, но все равно речь идет (в большинстве случаев) максимально о нескольких мкг (ЕД) антибиотика. Тем не менее, в ряде ситуаций концентрация пе-

пенициллинов в СМЭ и ткани мозга может быть заметно большей. В этих случаях возникает реальная угроза нейротоксического действия.

Достаточно большой экспериментальный и клинический материал, накопленный в течение 60 лет, дает возможность сделать ряд обобщений, характеризующих действие пенициллинов на ЦНС.

1. Энцефалопатия возникает как при введении бензилпенициллина, так и его производных, включая ампициллин (доказано в эксперименте), карбенициллин, пенициллиназоустойчивые пенициллины.

2. Осложнение проявляется при интратекальном, интрацеребральном введении пенициллинов, при их нанесении на поверхность мозга и мозговых оболочек (при травме, операциях), а также при парентеральном введении больших доз.

3. Повреждающим действием обладает молекула с сохраненной структурой бета-лактамного кольца; при его разрушении (например, пенициллиназой) нейротоксичность пенициллинов заметно снижается.

4. Концентрация антибиотика в ликворе, в ткани или на поверхности мозга играет решающую роль в развитии патологии. Таким образом, существует прямая зависимость между повреждающим потенциалом пенициллинов, с одной стороны, дозой и способом их введения человеку с другой.

5. Процессы, способствующие проникновению пенициллинов в мозг или спинномозговую жидкость или повышению их содержания в крови (воспаление мозговых оболочек, нарушение функции почек) увеличивают угрозу возникновения осложнения.

6. В подавляющем большинстве случаев (за очень редким исключением) от эндолумбального введения пенициллинов или их применения местно при открытых ранах черепа следует воздержаться. Исключения должны быть строго обоснованными и требуют адекватного дозирования.

Механизмы возникновения энцефалопатий при пенициллинотерапии установлены недостаточно. Имеются данные, в основном экспериментальные, свидетельствующие о том, что при локальном нанесении бензилпенициллина на мозг в его коре накапливается гуанозинмонофосфат. Циклические нуклеотиды играют важную роль в регуляции активности ЦНС. Их накопление может привести к различным расстройствам, в том числе к эпилептиформным припадкам. А это как раз то, что характеризует клинические проявления нейротоксического действия пенициллинов. Можно выделить две формы токсического действия пенициллинов на центральную нервную систему: молниеносную и постепенную (отсроченную). Первая проявляется сразу после введения антибиотика или даже во время инъекции («на игле»). Появляются мышечные подергивания, затем эпилептиформные судороги, которые могут привести к остановке дыхания

и смерти больного. Второй тип поражения развивается постепенно. Появляются беспокойство, чувство страха, головная боль, затем тошнота, рвота; кожный покров бледнеет. Возникают чувство озноба, обильное потоотделение. Сознание становится спутанным, появляются галлюцинации, одышка, двигательное беспокойство. Кардинальным признаком осложнения являются мышечные подергивания на лице, груди, верхних и нижних конечностях. В конце концов, появляются эпилептиформные судороги разной степени интенсивности. Если нет медицинского вмешательства, развивается как терминальная форма токсикоза status epilepticus. В этом случае прогноз неблагоприятен.

Наиболее тяжелые осложнения обычно наблюдали при интратекальном введении пенициллинов. Встречались они и в нейротравматологии при открытых переломах костей черепа, если при обработке раны применяли бензилпенициллин местно. Симптомы нейротоксического действия пенициллинов при их парентеральном введении в больших дозах, особенно в случае тяжелой патологии почек, проявляются по-разному. В ряду случаев они характеризуются головной болью, нарушениями психического статуса, а чаще всего лишь изменениями на энцефалограмме без явных клинических проявлений. Видимо справедливо мнение, что, если бы ЭЭГ делали больным, которым вводят бензилпенициллин и другие бета-лактамы парентерально, особенно в больших дозах, их нейротоксичность диагностировали бы значительно чаще, чем сегодня. Однако следует подчеркнуть, что в литературе приведено достаточно наблюдений тяжелых реакций на введение пенициллинов внутривенно в больших дозах (мегадозах), особенно при почечной патологии, которые были сходны с теми, что возникают при непосредственном контакте мозга с антибиотиком в его больших (для мозга) концентрациях.

В практическом плане важным вопросом является сравнительная нейротоксичность бета-лактамов антибиотиков. Достаточно большие экспериментальные исследования, да и клинические наблюдения, подтверждают заметные различия в их действии на мозг. Бензилпенициллин (среди пенициллинов) наиболее нейротоксичен. Меньший, но достаточно реальный повреждающий потенциал установлен для карбенициллина, пиперациллина, метициллина. В наименьшей степени нейротоксическое действие оказалось присуще ампициллину. В последние годы серьезное внимание привлекло токсическое действие на мозг карбапенемов. С этими антибиотиками были связаны большие надежды, поскольку это препараты с необычно широким спектром действия и бета-лактамовой структуры (т. е. потенциально малотоксичные). Они, казалось бы, открывали широкие возможности для терапии тяжелых инфекций. На самом

деле безопасность применения карбапенемов оказалась лимитированной, причем главной причиной ограничения дозирования были эпилептиформные припадки, т. е. нейротоксичность. Частота развития судорог при введении имипенема (который вводят вместе с циластатином), и меропенема, оказалась заметно большей, чем при введении других бета-лактамовых антибиотиков. Доза 30 мг/кг в сутки карбапенемов, видимо, является той предельной, превышение которой опасно возникновением осложнения. Впрочем, уже имеются сообщения о том, что и при суточной дозе 2,0 г у больных с патологией почек и с анамнезом, отягченным эпилептиформными припадками, могут развиваться судороги. Если к этому добавить, что у некоторых больных, которым вводили меропенем, имипенем/циластатин, эртапенем возникали бессонница, чувство страха, головная боль, подавленность, то их нейротоксичность в относительно низких для бета-лактамов дозах является несомненной.

Имеются сообщения о судорогах, возникших при введении антибиотика иной бета-лактамовой структуры, монобактама азтреонама. Все это вместе подтверждает несомненную нейротоксичность антибиотиков, имеющих в молекуле бета-лактамовое кольцо. Она очень разная у разных бета-лактамов, безусловно, структура всей молекулы играет существенную роль в развитии осложнения. Оно проявляется рядом симптомов. Судороги — это только наиболее выраженное, опасное проявление нейротоксичности. Следует помнить и о его других клинических проявлениях.

Однако кроме повреждающего действия на мозг, некоторые антибиотики и другие химиотерапевтические средства способны вызвать поражения периферической нервной системы. Наиболее демонстративным его отражением является нейромышечный блок.

Нарушение нервно-мышечной проводимости сегодня сравнительно редкое, но при определенных условиях достаточно грозное осложнение. Оно проявляется при введении больным относительно небольшой группы антибиотиков: аминогликозиды, полимиксины, капреомицин. Иногда упоминают и другие антибиотики, но эта информация не всегда достаточно убедительна. Естественно, что центральное место в этом списке занимают аминогликозиды, как антибиотики, имеющие широкое клиническое применение.

Стрептомицин, гентамицин и другие аминогликозиды являются антагонистами ацетилхолина. Антагонизм имеет неконкурентный характер. Установлено, что стрептомицин и гентамицин обладают Н-холинолитическим действием. Как полагают, это и лежит в основе миорелаксирующего (блокирующего) действия аминогликозидов.

Сегодня врачи редко сталкиваются с этим осложнением, хотя его история имеет давние корни и достаточно драматична. Еще

в 1957 г. хирурги впервые столкнулись с остановкой дыхания у больного, который находился под эфирным наркозом и которому во время операции внутривенно ввели неомидин с целью профилактики послеоперационных инфекционных осложнений. Потребовалось 15 ч искусственного дыхания, прежде чем оно стало самостоятельным. В дальнейшем последовала серия подобных наблюдений, причем в некоторых из них остановка дыхания привела к трагическому результату. Вскоре оказалось, что и при внутривенном введении, и при интраторакальной инъекции может наступить подобный эффект. Во всех случаях больные находились под наркозом. Одно из первых отечественных сообщений подобного рода принадлежало Ф. В. Баллюэку и М. Н. Фарщатову (1965), которые наблюдали апное у больного после региональной перфузии нижней конечности с использованием неомидина и полимиксина. Остановка дыхания произошла сразу же после снятия жгута, т. е. совпала по времени с моментом проникновения в общий кровоток больших концентраций обоих антибиотиков. Дальнейшие наблюдения говорили и о многообразии клинических проявлений блокирующего действия антибиотиков, и о том, что подобным действием обладают разные представители аминогликозидной группы антибиотиков, а также полимиксинов. Впрочем, последние сравнительно редко были причиной осложнений, вероятно, в силу их ограниченного применения. Сегодня особо следует подчеркнуть, что нейромышечная блокада отнюдь не сводится только к угнетению дыхания. Она может проявляться в подавлении (умеренном или выраженном) любой формы мышечной деятельности. Однако в целом, данное осложнение проявляется только в определенной ситуации и при наличии предрасполагающих условий.

1. Осложнение возникает при парентеральном введении антибиотиков аминогликозидной группы, полимиксинов и капреомицина. Эти препараты практически не всасываются или незначительно всасываются из кишечника и не создают в крови сколь-нибудь существенных концентраций, способных вызвать нервно-мышечную блокаду. Только при парентеральном (внутривенном, внутримышечном) введении, к которому следует отнести также введение в полость плевры, полость брюшины, полость суставов, возможно, внутрибронхиальное введение (при условии, что антибиотик проникнет в альвеолы и произойдет его всасывание в кровь), в крови создаются концентрации, которые способны вызвать нарушение нервно-мышечной проводимости.

2. Осложнение часто и в наиболее тяжелой форме возникает у больных, находящихся под наркозом. Известны случаи его воз-

никновения при эфирном и тиопенталовым наркозах у больных, которым ввели антибиотик, обладающий блокирующим действием.

3. Антибиотики аминогликозидной группы являются синергистами тубокурарина и других миорелаксантов недеполяризующего действия. Это хорошо было продемонстрировано в период интенсивного применения диплацина. Менее постоянен эффект с веществами деполяризующего действия. Во всяком случае, применение блокирующих антибиотиков одновременно с миорелаксантами следует считать опасным. Более того, полагают, что их не следует использовать и последовательно, без перерыва хотя бы в сутки.

4. Не следует вводить аминогликозиды и др. блокирующие антибиотики больным, находящимся на управляемом дыхании. Только после восстановления самостоятельного дыхания решать вопрос об их целесообразности.

5. Больные с миастенией предрасположены к возникновению осложнения при их лечении аминогликозидными и другими блокирующими антибиотиками. Большие дозы аминогликозидов даже у здоровых людей способны вызвать миастенический синдром. У больных миастенией они могут привести к обострению процесса (слабость и утомляемость мышц, дизартрия, птоз и т. д.). Более того, антибиотики могут способствовать развитию миастенического криза. Правда для этого патология должна быть очевидной анамнестически и клинически.

7. Нельзя одновременно применять блокирующие антибиотики и другие лекарственные средства, обладающие курареподобным действием.

Профилактические и лечебные мероприятия, связанные с нарушением нервно-мышечной проводимости, сводятся к тщательному выбору препаратов с учетом всех факторов, способных вызвать осложнение, и отказу от опасных лекарственных средств. Анамнез остается важнейшим источником информации. В случае развития апное больного переводят на управляемое дыхание, внутривенно вводят препараты кальция. Вопрос о целесообразности введения блокаторов холинэстеразы (например, неостигмина) решает анестезиолог.

В связи с нарушением нервно-мышечной проводимости, возникающей как осложнение при антибиотикотерапии, необходимо упомянуть и о влиянии некоторых антибиотиков на ритм сердечных сокращений. Это самостоятельная, достаточно сложная и не очень изученная проблема [40, 46]. Тем не менее с антибиотиками макролидами, ванкомицином, метронидазолом связывают возникновение таких осложнений, которые могут быть улавливаемы, в основном, на основании ЭКГ.

До сих пор речь шла о достаточно опасных проявлениях нейротоксического действия antimicrobных препаратов. Не будучи частыми, они представляют собой угрозу для жизни больного, что и побуждает обратить на них особое внимание. В то же время с введением больному ряда противомикробных средств, как упомянутых, так и иных связан ряд других поражений и центральной, и периферической нервных систем. Наиболее частым являются жалобы больных на головную боль. Список препаратов, введение которых больным способно привести к головной боли разной степени интенсивности, достаточно велик и не всегда убедителен. Возможно потому, что патогенетические механизмы этого осложнения практически не изучены или установлены явно недостаточно. Среди таких антибиотиков макролиды (эритромицин и др.), включая кетолиды (телитромицин). Головная боль — одно из приписываемых им осложнений. Таким же свойством обладают противогрибные препараты амфотерицин В и его липосомальная форма, имидазолы и триазолы. — кетоназол, флюконазол, вориконазол, итраконазол, антибиотики аминогликозиды, ряд противотуберкулезных соединений (изониазид, этионамид и др.), фторхинолоны. В их числе оказался новый антибиотик, близкий к тетрациклинам, тигециклин, а также циклический липопептид даптомицин. Особо следует обратить внимание на хинолоны (в том числе фторхинолоны). Нейротоксичность этих соединений сомнений не вызывает [17, 65, 68]. Если не считать расстройства со стороны кишечника, именно поражения ЦНС являются наиболее частыми и демонстративными. Цифры, характеризующие частоту таких осложнений при лечении хинолонами, очень варьируют (от 1 до 11 % от числа всех больных, получавших какой-либо из этих препаратов). Как правило, они не являются тяжелыми. Иногда к головной боли присоединяются головокружение, чувство беспокойства, бессонница. Однако поражение мозга может иметь и более тяжелую симптоматику: возбуждение, которое сменяется депрессией, спутанность сознания, бред, галлюцинации, судороги. Подобные осложнения бывают редко, обычно в случае продолжения терапии хинолонами при явных признаках поражения мозга или при сочетании использования хинолонов с другими нейротропными препаратами. Механизм токсического действия хинолонов на ЦНС, как полагают, связан с его вмешательством в метаболизм гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в структурах мозга.

Важным элементом профилактики подобного рода осложнений является тщательный сбор анамнестических данных, поскольку у больных, перенесших заболевания мозга, особенно при наличии в анамнезе судорожных припадков, чаще возникают тяжелые формы

головной боли, психические расстройства, галлюцинации. Судороги, по-видимому, возникают только у больных с отягченным анамнезом. С отменой препарата симптомы со стороны ЦНС исчезают. Главным следует считать своевременную отмену принимаемого больным хинолона, если возникают и нарастают признаки его нейротоксического действия.

Может возникнуть естественный вопрос, какие из многочисленных фторхинолонов более нейротоксичны, какие менее. Ответ на него сложен, поскольку длительность и интенсивность применения этих препаратов очень различна. С убежденностью можно сказать, что такие осложнения, как головная боль, бессонница, головокружения, изменение настроения возникали при введении самых разных хинолонов, от налидиксовой кислоты, эноксацина и ципрофлоксацина до моксифлоксацина, гемифлоксацина, гареноксацина, хотя они заметно отличаются и по структуре и по спектру действия.

4.2.5. Токсическое действие на кровь и кроветворную систему

Способность противомикробных средств, в том числе антибиотиков, влиять на привычную для врача картину крови, вызывать патологию крови, явление хорошо известное. Анемия и лейкопения, агранулоцитоз и тромбоцитопения — эти аномальности упомянуты при характеристике повреждающего действия многих химиотерапевтических средств. Однако внимательный читатель наверняка заметил, что в различных руководствах и справочниках гематотоксичность отдельных препаратов, то упоминается, то нет, то называется одна патология, присущая определенному веществу, то другая. И такая «несогласованность» не случайна. Если иметь в виду именно гематотоксичность, то для некоторых препаратов она безусловная реальность, а для других или очень редкое явление, или осложнение, чья природа остается сомнительной (ведь больной не лечится одним лекарственным средством, да и сама патология может вызвать изменения крови). Провести грань между повреждающим действием на кровь тех или иных применяемых лекарств и динамикой самой патологии далеко не всегда возможно. Вот почему в длинном списке (табл. 4.7) препаратов, повреждающее действие которых на кровь считается вероятным, есть такие, которые вызывают осложнение и относительно часто, и чья гематотоксичность может считаться доказанной, и есть те, которые редко приводят к заметным изменениям крови, чья гематотоксичность вызывает определенные сомнения. К числу первых безусловно относятся хлорамфеникол (левомицетин), сульфаниламиды, комплексный препарат сульфаниламида

Лекарственные поражения крови и кроветворения [2, 3, 11, 12, 30, 40, 56, 60, 64, 78]

Патология	Препараты, вызывающие поражение крови	
	тяжелые формы, в том числе необратимые изменения	менее тяжелые (обратимые)
Панцитопения	Хлорамфеникол (левомицетин). Сульфаниламиды (включая сочетание с триметопримом)	Линезолид. Изониазид
Анемия (токсическая)	–	Сульфаниламиды. Рифампицин. Изониазид. Налидиксовая кислота (при недостаточности Г-6-ФД). Амфотерицин В. Хлорамфеникол. Линезолид
Анемия мегалобластная Агранулоцитоз Нейтропения	– Хлорамфеникол. Сульфаниламиды	Триметоприм Хлорамфеникол. Сульфаниламиды (включая сочетание с триметопримом). Нитрофураны. Ванкомицин. Амфотерицин В. Гризеофульвин. Линезолид
Тромбоцитопения	–	Хлорамфеникол. Сульфаниламиды (включая сочетание с триметопримом). Изониазид. Ципрофлоксацин, другие фторхинолоны (очень редко). Линезолид
Коагулопатии	–	Цефамандол. Цефоперазон. Пиперациллин

с триметопримом (котримоксазол, бисептол), причем триметоприм тоже может считаться гематотоксичным. Сегодня к их числу с большой долей вероятности может быть причислен новый антибиотик линезолид. Вчера в этот список входил ристомицин (ристоцетин), который в наше время используется только как реактив. Что касается остальных препаратов, упомянутых в табл. 4.8, то информацию об их токсическом действии на кровь отбрасывать не стоит, но и считать

опасность подобных осложнений вероятной, прогнозируемой, требующей особого внимания было бы преувеличением.

Еще одна важная оговорка. В данном разделе не упоминается патология крови, которая определяется иммунными механизмами, а не токсичностью лекарства. Действие антибиотиков, как аллергенов, вынесено в отдельную главу. Это целесообразно, поскольку прогноз, профилактика, диагностика, не говоря уже о механизмах повреждающего действия — в том и другом случае существенно иные. Беда только в том, что далеко не всегда механизмы повреждающего, в том числе гематотоксического, действия изучены. Не всегда есть четкое представление о том, является изменение со стороны крови проявлением токсического или аллергенного действия. В этом случае осложнение рассматривается в данном разделе, хотя, строго говоря, это не совсем верно.

Обсуждение проблемы целесообразно начать с токсического действия на кровь хлорамфеникола (левомицетина). Оно в клиническом плане наиболее хорошо изучено. Первые сообщения об осложнении со стороны крови при терапии этим антибиотиком относятся к началу 1950-х годов, и уже тогда было очевидно, что оно может быть крайне тяжелым и даже смертельным. Именно гематотоксичность сыграла решающую роль в том, что этот, один из самых перспективных в лечебном плане антибиотиков, сегодня применяется только по ограниченному кругу показаний (менингит, брюшной тиф, бактериодные инфекции и нек. др.) и то, чаще всего, как препарат резерва.

Есть два типа осложнений при токсическом действии хлорамфеникола на кроветворение. Их несколько условно называют гипопластическая анемия (или 1-й тип осложнения) и апластическая анемия (2-й тип). Условность заключается в том, что при явно доминирующей патологии красной крови, в той или иной степени страдают другие клеточные элементы крови.

Первый тип повреждающего действия хлорамфеникола (левомицетина) на кровь отличается следующими основными признаками.

1. Очевидная дозозависимость, чем больше доза, тем вероятнее развитие осложнения, тем оно тяжелее. Более того, существует мнение, что осложнение возникает в том случае, если концентрация антибиотика в крови превышает 25 мкг/мл. И это определяет вторую характеристику.

2. Опасность развития осложнения возрастает при патологии экскреторных органов, печени и почек, поскольку в элиминации антибиотика важную роль играют оба органа. Если функция печени и почек изменена и концентрация хлорамфеникола в крови возрастает, это способствует развитию осложнения.

3. Изменение крови развивается постепенно, анемия первоначально носит умеренный характер и часто сопровождается ограниченной лейкопенией и тромбоцитопенией. Однако при продолжении лечения анемия нарастает так же, как и другие изменения крови.

4. В случае своевременной отмены препарата, обычно, все токсические проявления со стороны крови постепенно претерпевают обратное развитие.

5. При продолжении терапии антибиотиком осложнение может приобрести необратимый характер.

6. Существовавшая до начала терапии патология кроветворения способствует развитию осложнения.

Первый тип осложнения встречается достаточно часто. Работы того периода, когда хлорамфеникол (левомицетин) применяли по широкому кругу показаний, хорошее тому свидетельство. Было показано, что даже при концентрации препарата в крови 11 мкг/мл, а это обычная величина, можно было наблюдать изменения со стороны красной крови. При концентрации 25–30 мкг/мл (а эти концентрации вполне достижимы в крови при терапии левомицетином в больших, но допустимых дозах) изменения наблюдали практически у всех больных, получавших антибиотик, они были достаточно выраженными и характеризовались не только анемией, но и лейкопенией.

До сегодняшнего дня нет четких представлений, почему так происходит. Попытки выяснить механизмы возникновения патологии делались неоднократно. Очевидно, что есть определенная взаимосвязь между тем, как антибиотик действует на микроб и как угнетает функцию костного мозга, в обоих случаях он подавляет синтез клеточного белка. Наибольшие изменения обычно наблюдали в митохондриях клеток человека, их ультраструктура менялась и по мере развития осложнения — значительно. Наоборот, при отмене препарата эти изменения в митохондриях исчезали. Чем меньше их было, тем благополучнее был анализ крови.

Диагностика осложнения не требует каких-либо специальных исследований, она традиционна. Анализ крови, его клеточного состава, как правило, вполне достаточен, чтобы заподозрить возникновение осложнения. Повторять его целесообразно каждые 3 суток применения хлорамфеникола.

Очевидны и те требования, которые необходимо соблюдать для профилактики 1 типа гематотоксического действия антибиотика.

1. Не превышать рекомендованные дозы хлорамфеникола (левомицетина) — не более 30 мг/кг в сутки, не более 2 г (4 введения по 0,5 г).

2. Не применять антибиотик при патологии крови иного происхождения (скажем проще, если имеются проявления анемии любой природы — к лечению левомецетином лучше не прибегать).

3. Уменьшать дозу препарата или вообще его не использовать (естественно, если это допустимо) при нарушениях экскреторной функции печени и почек.

4. Ограничивать курс антибиотика 7, максимально 14 сутками.

5. Не использовать при левомецетинотерапии другие лекарственные средства или пособия, угнетающие кроветворение.

6. Подчеркнем еще раз — систематически контролировать состояние крови.

Лечение осложнения — это, прежде всего, отмена антибиотика (обычно, если процесс не запущен, в течение 10–20 сут. все приходит в норму). Могут быть назначены больному стимуляторы гемопоеза и другие средства, рекомендуемые при анемии. Хотя убедительных данных об их полезности нет.

Гематотоксическое действие хлорамфеникола не вызывало бы особой тревоги, если бы все ограничивалось 1-ым типом осложнения. К сожалению, пусть очень не часто, в 1 случае на 20000–40000 назначений хлорамфеникола (левомецетина) больному возникает драматичная апластическая анемия с панцитопенией. Осложнение крайне тяжелое и опасное для жизни больного. Почему оно развивается, каков его механизм, четкого представления на этот счет нет. Утверждают, что это идиосинкразия, т. е. некая врожденная генетическая предрасположенность к токсической реакции крови на введение данного химического вещества. Возможно это так. Но идиосинкразия слишком общий термин, общее понятие, за ним нет главного — нет ответа на вопрос, как это происходит. Установлена особая чувствительность к действию левомецетина митохондрий клеток крови таких больных. В эксперименте нашли, что антибиотик может вызвать нарушение структуры хромосом. Однако насколько это важно, как в практическом плане использовать эти данные, осталось неизвестным.

Итак, апластическая анемия с панцитопенией как следствие лечения хлорамфениколом — реальное, доказанное осложнение. Основные характеристики поражения крови сводятся к следующему.

1. Это относительно редкое явление.

2. Строгая взаимосвязь между дозой антибиотика и развитием осложнения отсутствует. Известны осложнения, которые возникли после нескольких дней стандартного курса хлорамфеникола. При этом отмена антибиотика ничего не дала. Однако значительно чаще патология возникает после длительного и, особенно, повторного курса введения препарата.

3. Осложнение не обязательно возникает на фоне антибиотикотерапии. Оно может возникнуть после завершения курса, причем иногда спустя несколько недель и даже месяцев.

4. Осложнение характеризуется гипоплазией или аплазией костного мозга, как следствие этого развивается панцитопения.

5. В значительной части случаев процесс носит необратимый характер и ведет к фатальному исходу. Причиной смерти являются геморрагии или вторичные инфекционные осложнения.

6. У больных, перенесших апластическую анемию, возникает предрасположенность к развитию лейкоза.

Клиническая картина апластической анемии, возникшей как следствие лечения хлорамфениколом, не имеет каких-либо существенных особенностей. Она начинается так же, как гипопластическая анемия. Но динамика ее часто приобретает лавинообразный характер.

Трудным вопросом остается профилактика осложнения. Отсутствие ясных представлений о том, как и почему оно возникает делает многие рекомендации или сомнительными, или условными. Назовем некоторые.

1. Ограничить разовые и курсовые дозы. Об этом уже говорилось выше. Но строгой дозозависимости нет. Одни больные принимают хлорамфеникол без последствий, у других возникают осложнения при введении больному нескольких грамм препарата. Например, по достаточно давним данным В. Polak и соавт. (1972), диапазон количества принятого больными антибиотика колебался от нескольких до десятков грамм, после чего возникало осложнение. И все таки: как бы не была рекомендация сомнительной, тем не менее, ее следует признать правомерной. Как уже подчеркивалось, все-таки апластическая анемия чаще возникает при большой курсовой дозе.

2. Избегать повторных курсов лечения хлорамфениколом. Этот фактор тоже влияет на частоту возникновения осложнения. На этот счет сомнений не существует.

3. Применять хлорамфеникол только по очевидным показаниям, когда клиническая ситуация этого требует (т. е. назначать антибиотик только тогда, когда отказ от него опаснее, чем угроза развития осложнения).

4. Не применять антибиотик при лечении больных, у которых есть признаки нарушения кроветворения.

5. Не применять хлорамфеникол вместе с другими гематотоксичными препаратами, в том числе сульфаниламидами, амфотерицином В, гризеофульвином и др.

Рекомендации, при всей их относительной ценности, следует признать полезными. Некоторые авторы считают необходимым

профилактическое применение витаминов комплекса В и аскорбиновой кислоты. Но убедительных данных, что они ограничивают возможность развития осложнения, нет. Среди пособий, которые рекомендованы для лечения лекарственной панцитопении наиболее убедительной выглядит пересадка костного мозга. Все остальное — это поддерживающая терапия, которая, безусловно, необходима, но которая сама по себе недостаточна.

Еще один антибиотик, который, без сомнений, обладает гематотоксическим действием, это амфотерицин В. Он — одно из главных противогрибковых средств, используемых для лечения тяжелых микозов, и в процессе его применения частым осложнением является нормоцитарная гипохромная анемия. Патология крови возникает только при внутривенном введении антибиотика. При его местном применении и введении через рот анемии не наблюдали, что связывают с отсутствием резорбции и из кишечника, и с поверхности кожи. Почему развивается осложнение не вполне ясно. Известно, что амфотерицин В действует на мембраны эритроцитов, что, вероятно, приводит к нарушению их проницаемости и выходу клеточных компонентов. Полагают также, что амфотерицин В может угнетать синтез эритропоэтина. Осложнение не носит такого драматичного характера, как возникновение апластической анемии при лечении хлорамфениколом. В случае с амфотерицином В анемия развивается постепенно, легко диагностируема при анализе красной крови (снижение содержания гемоглобина и гематокрита в среднем на 25 %). Кроме того больные жалуются на слабость, быструю утомляемость. Важно своевременно заметить появление патологии крови, правильно оценить ее тяжесть, и прекратить введение антибиотика, если развитие анемии носит опасный характер. После отмены амфотерицина В анемия постепенно исчезает.

Амфотерицин В способен также токсически действовать на белую кровь, вызывая лейкопению и, что редко, агранулоцитоз.

Несомненным гематотоксическим действием обладают сульфаниламиды. Это одна из форм токсического действия данной группы препаратов, связанного, в частности, с тем, что у многих людей слабо развита функция детоксикации сульфаниламидов и их метаболитов. Осложнение может быть результатом недостатка в организме человека глутатиона, который связывает чужеродные химические соединения, в силу чего токсичные метаболиты накапливаются в крови и костном мозге. Есть люди, у которых медленно протекает процесс ацетилирования чужеродных молекул (сульфаниламидов в том числе) и это тоже ведет к поражению клеток кроветворения и крови. Наверное, есть иные механизмы гематотоксичности, которые

пока неизвестны, поскольку и при эффективном (быстром) ацетилировании тоже наблюдали прямое токсическое действие сульфаниламидов на кровь (и не только на нее).

Попытки разделить сульфаниламиды на более или менее гематотоксичные вряд ли следует считать обоснованными. Такие утверждения скорее носят случайный характер, поскольку не учитывают длительность и частоту применения тех или иных препаратов в клинических условиях. Совершенно очевидно, что в историческом (хронологическом) плане о гематотоксичности отдельных сульфаниламидов говорят в соответствии с тем, какой из них более популярен. В последние годы по числу упоминаний на первое место вышел котрикомазол (сочетание триметоприма с сульфаметоксазолом, более известное в России под торговым названием бисептол). Это закономерно, поскольку препарат применяют по широкому кругу показаний и более часто, чем монопрепараты: и сульфаниламиды, и триметоприм.

Гематотоксическое действие сульфаниламидов отличается многообразием, многоформностью. Оно может проявляться анемией (гипопластической, апластической, энзимопатической, мегалобластической), может развиваться агранулоцитоз; тяжелой формой осложнения является панцитопения. При введении сульфаниламидов может возникнуть коагулопатия, прежде всего связанная с тромбоцитопенией (но не только). Сульфаниламиды — это одна из редких групп лекарств, обладающих прямым токсическим действием на тромбоциты, меняя их численность и функциональную полноценность.

Наследственные энзимопатии клеток крови способствуют проявлению осложнений. Сульфаниламиды часто вызывают гемолитическую анемию у больных с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Утверждается, что в этом случае особенно опасны сульфаниламиды пролонгированного действия.

Снижение количества лейкоцитов может быть глубоким (агранулоцитоз) и способствовать развитию инфекций, которые представляют угрозу для жизни больного. Но, естественно, наиболее тревожным осложнением является панцитопения, которая характеризуется анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией. Хотя это осложнение при применении сульфаниламидов встречается очень редко, оно опасно для жизни больного в силу развития органопатологий, вторичных заболеваний микробной природы, включая сепсис, эндокардит и т. п.

Комплекс профилактических мероприятий при назначении сульфаниламидов включает сбор анамнестических данных о переносимости больным сульфаниламидов, систематический контроль за

состоянием больного, в том числе обращая внимание на его самочувствие, кровоизлияния на коже, кровоточивость десен. При назначении сульфаниламидов необходим повторный анализ крови (гемоглобин, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов). При наличии соответствующих симптомов целесообразен лабораторный контроль свертывающей системы крови. В случае появления изменений со стороны крови следует решать вопрос об отмене препарата. Сульфаниламиды относятся к препаратам строгого дозирования, поэтому профилактика гематотоксического действия — это еще и безоговорочное соблюдение требований к дозе вводимого препарата, особенно курсовой. В сочетанном препарате триметоприма и сульфаметоксазола количество сульфаниламида, вводимого больному, меньше, чем при монотерапии. Однако хотя триметоприм структурно не является сульфаниламидом, повреждающее действие на кровь обоих веществ очень похоже. Поэтому токсический потенциал котримоксазола (бисептола) сходен или близок к гематотоксичности монопрепарата, отсюда такие же требования к его дозам.

В последние годы серьезное внимание привлекает гематотоксичность линезолида, первого препарата оксазалидиноновой группы, с применением которого связывают возможность лечения заболеваний, вызванных такими «проблемными» микробами, как «метициллинрезистентные» стафилококки и ванкомицинустойчивые энтерококки. Оксазалидиноны — это структуры, получаемые путем химического синтеза, к природным антибиотикам они не имеют отношения. Отсюда закономерная настороженность к их повреждающему потенциалу. Гематотоксичность — это, вероятно, реальная опасность, связанная с применением линезолида. К счастью, пока одна из немногих.

Механизм гематотоксического действия линезолида в достаточной степени не изучен, но можно предположить, что подавление им активности ферментов митохондрий приводит к подавлению функции клеток костного мозга. Установлено, что помимо этого антибиотик подавляет функцию митохондрий мононуклеаров периферической крови. Он ингибирует синтез митохондриального белка.

Действие линезолида на кроветворение дозозависимо. Оно тем более очевидно, если антибиотик применяют более 10–14 дней и в дозе, больше 1000 мг/сут (напомним, что его максимальная доза 1200 мг/сут для взрослого). Несомненно, что нарушение функции почек, т. е. замедление экскреции линезолида и увеличение благодаря этому его концентрации в организме также способствует возникновению осложнения. Высказывается предположение, что гематотоксичность связана не столько с линезолидом, сколько с продуктами

его распада, которые накапливаются в крови при почечной недостаточности.

Клиническое многофазовое изучение переносимости линезолида, выполненное с привлечением большого числа волонтеров и больных, которым антибиотик вводили парентерально и орально в различных дозах, позволяют сделать несколько предварительных выводов.

1. Гематотоксичность линезолида проявляется чаще при введении больным больших разовых, суточных и курсовых доз (более 20 мг/кг в сутки в течение 10–15 дней и более). Однако по некоторым наблюдениям анемия и тромбоцитопения могут развиваться при меньших дозах антибиотика, но при длительном курсе терапии.

2. Повреждающее действие проявляется как умеренное подавление функции костного мозга: снижение уровня гемоглобина, уменьшение количества лейкоцитов и тромбоцитов. Изменения прежде всего касаются красной крови.

3. После прекращения терапии все симптомы повреждения костного мозга обычно исчезают и не требуют какого-либо специального пособия. Указаний на тяжелые или необратимые изменения функции костного мозга (миелосупрессии) пока в литературе нет.

4. При нарушении экскреторной функции почек опасность развития осложнения возрастает, что говорит о необходимости коррекции дозы препарата.

5. Линезолид в силу ряда причин, в основном экономических, пока применяется достаточно редко. Поэтому все исследователи сходятся на том, что окончательное заключение о степени опасности гематотоксического действия линезолида требует дальнейших наблюдений.

* * *

Заканчивая подраздел, посвященный прямому токсическому действию противомикробных средств, автор считает необходимым подчеркнуть одно важное обстоятельство. Эти материалы отражают клинический опыт, накопленный в мире в течение почти полувека (и нашедший за этот же период отражение в литературе ряда стран). У некоторых читателей может сложиться неверное впечатление о каком-то особом повреждающем потенциале данной группы лечебных препаратов. На самом деле это не так. По прямому токсическому действию антибиотики не хуже и не лучше подавляющего большинства других лекарственных средств, да и сами антимикробные препараты очень различны по данной характеристике. Концентрированное изложение материала о прямом токсическом действии

отражает лишь стремление показать то, с чем врач может столкнуться при применении лекарственного средства, почему важно соблюдать рекомендации по дозированию препаратов, что надо уметь прогнозировать и диагностировать. Особенно последнее, потому что симптомы повреждения органа или ткани — мишени «видят» далеко не всегда. Вот почему в этой главе сочтено не только возможным, но и необходимым отразить негативный опыт и сегодняшний, и давний. Ведь свойства препарата со временем не меняются. Антибиотиков ни в коем случае не надо «бояться». Такая позиция вообще недопустима. Их положено грамотно применять так же, как любую группу лекарственных средств.

Необходимо сделать еще одно замечание. В данном разделе автор не ставил перед собой задачу осветить все варианты прямого токсического действия противомикробных средств. Для этого требуется специальное издание. Приведены только те из них, которые или наиболее часты, или драматичны. Вместе с тем, прямое токсическое действие антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов куда более многовариантно [1, 2, 3, 9, 40]. Предметом изучения и дискуссий было и остается повреждающее (ПТД) действие на иммунную систему, миокард, костную ткань (особенно зону роста костей), мышцы при введении в них антибиотиков, репродуктивные органы, кишечник и др. [4, 14, 16, 33, 40, 59, 61]. Особое место в этом перечне занимает вопрос о связи между фармакокинетикой и повреждающем действии препаратов. Эти материалы противоречивы, хотя, безусловно, большинство исследователей склонно видеть прямую связь между тем и другим, что вполне справедливо и закономерно [52, 59, 60, 70, 72, 76].

4.3. Аллергенное действие антимикробных препаратов

Второй тип повреждающего действия называют аллергическим: аллергенное действие. Нередко используют термин гиперчувствительность. Говорят об аллергических реакциях, о лекарственной аллергии и т. п. Суть одна — в основе этого типа повреждающего действия антибиотиков лежит взаимодействие антител с антигеном или сенсибилизированных фагоцитов с антигеном. Антибиотики (во всяком случае те, что нашли клиническое применение) не являются антигеном в полном смысле слова, они низкомолекулярные соединения и могут быть только гаптеном. Для того чтобы антибиотик обрел все свойства антигена, он должен соединиться с белком человека. Поскольку белковых молекул в крови и других субстратах достаточно, это при введении низкомолекулярных лекарств и происходит: гап-

тен (антимикробное вещество) связывается с белком и образуется иммунологически полноценная молекула антигена (аллергена), способная запустить механизм антителообразования. В качестве гаптена не обязательно выступает вся молекула антибиотика, достаточно часто эту роль выполняет фрагмент антибиотического вещества или его метаболит. Например, нередко говорят об аллергических реакциях на введение бензилпенициллина. На самом деле в качестве гаптена вся его молекула выступает редко, чаще эту роль выполняют продукты распада антибиотика. А это, в свою очередь, играет большую роль и при диагностике осложнения, и при десенсибилизации.

Если попытаться провести сравнение между первым и вторым типом повреждающего действия, то их характеристики окажутся прямо противоположными. Подчеркивалось, что прямое токсическое действие специфично, у каждого из антибиотиков есть в организме своя ткань-мишень, а раз так, то и клиническая картина осложнения будет индивидуальна, будет соответствовать результатам поражения определенного органа. Аллергенное действие неспецифично. Его кожные проявления (сыпь, зуд), крапивница, отек Квинке, шок, патология крови или иного органа и пр. не имеют особенностей, присущих реакции на один или другой антибиотик, или на совершенно иной антиген, даже не лекарственный. Это будут кожные проявления, шок, органопатология и проч. с симптомами, соответствующими аллергической реакции вообще, а не на данный конкретный препарат. Если прямое токсическое действие дозозависимо, причем для многих антибиотиков установлены предельно допустимые концентрации в крови, то при аллергическом повреждающем действии дозозависимость очень относительна, никаких допустимых (недопустимых) концентраций нет и в принципе быть не может, а так называемая разрешающая доза часто является ничтожно малой.

Специфичность аллергического действия сводится к тому, что при введении одних антибиотиков оно проявляется чаще, чем при утилизации других, что его формы (особенно тяжелые) редко проявляются при терапии одними препаратами, но более реальные для других (табл. 4.8).

В целом, если оценивать второй тип повреждающего действия антимикробных лекарственных средств, в первую очередь антибиотиков, то следует констатировать, что это одно из наиболее частых осложнений противомикробной фармакотерапии [2, 8, 61]. Все антибиотики являются аллергенами, все антибиотические препараты способны вызвать аллергическую реакцию, от незначительной до тяжелой. Только при этом надо подчеркнуть одно важное обстоятельство, исключаящее предвзятость — антимикробные препараты,

Таблица 4.8

Наиболее распространенные и тяжелые аллергические реакции на введение antimicrobных средств [5, 6, 10, 11, 39, 40, 45, 61, 62, 79]

Аллергическая реакция	Антимикробные препараты
Анафилактический шок	Пенициллины (особенно, бензилпенициллин), цефалоспорины, аминогликозиды, карбапенемы (имипенем, меропенем), азтреонам, амфотерицин В (включая иммобилизованные лекарственные формы), ванкомицин, тетрациклины, рифампицин, каспофунгин, азолы (кетоконазол, флюконазол и др.)
Отек Квинке Крапивница	Пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, тетрациклины, фосфомидин, сульфаниламиды
Бронхоспазм (астматический синдром) Синдром Лайелла. Синдром Стивенса — Джонсона	Пенициллины, цефалоспорины, нитрофураны, амфотерицин В, аминогликозиды Сульфаниламиды, пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, азольные противогрибковые препараты, налидиксовая кислота
Гемолитическая анемия Сыпь (генерализованные формы) Зуд	Пенициллины, цефалоспорины Сульфаниламиды, пенициллины, карбапенемы, фторхинолоны, аминогликозиды, макролиды (эритромицин, азитромицин и др.), ванкомицин, азольные противогрибковые препараты, линезолид, нитрофураны
Сывороточная болезнь	Сульфаниламиды, пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды
ustrightКонтактный дерматит	Пенициллины, эритромицин, хлорамфеникол, аминогликозиды, гризеофульвин, нистатин, миконазол
Фотоаллергические реакции	Тетрациклины, сульфаниламиды, фторхинолоны, гризеофульвин

как аллергены не хуже, но и не лучше остальных групп лекарственных средств. Закономерности, определяющие возникновение осложнений, справедливо могут быть названы повреждающим действием лекарственных препаратов или лекарственной аллергией, имеющей универсальный смысл.

Сказанное — это общее заключение, отражающее основные тенденции. Частности, однако, несколько иные, о чем речь пойдет ниже. Аллергические реакции на введение antimicrobных препаратов многовариантны: это могут быть кожные реакции, феномен Артюса, крапивница, анафилактический шок, патология висцеральных органов, сосудов, нервной системы. Проявления аллергии могут быть изолированными или сочетанными.

Те или иные типы аллергических реакций определяются механизмом их возникновения. По этому признаку выделяют четыре типа лекарственных аллергических реакций, универсальных для

всех лекарств и не только их, о чем ниже. Все они имеют общего предшественника. Прежде чем проявится тот или иной механизм аллергенного действия, должно непременно произойти важное предваряющее событие — сенсibilизация макроорганизма. А для этого человек должен иметь контакт с аллергеном — в данном случае с противомикробным лекарственным средством. Это обязательное условие. Такой контакт может быть очевидным: больной получал тот или иной препарат, или он имел с ним повторный контакт в результате своей производственной деятельности (медперсонал часто, а работники антибиотической промышленности очень часто сенсibilизированы к антибиотикам). Иногда встреча с antimicrobным средством не носит явного характера, но она тоже реальность. Например, когда потребляют молочные или мясные продукты от животных, получавших антибиотики. Антимикробные препараты могут быть в кормах, которые дают животным, а с ними имеют длительный контакт животноводы. К сожалению, таких ситуаций много. Особый случай кормление молоком младенцев теми матерями, которые получают antimicrobные препараты. Многие антибиотики хорошо проникают в молоко. Мать могла получать препараты и ранее. В этом случае речь может идти о передаче не антибиотика, а антител к нему. Иммуноглобулины могут попасть в организм плода от матери, получавшей antimicrobный препарат, через плаценту, т. е. происходит «пассивная» внутриутробная сенсibilизация.

Почему в одних случаях при контакте с antimicrobным лекарством сенсibilизация происходит, а в других нет, почему она может быть того или иного типа (о чем ниже), внятного объяснения нет. Однако очевидно, что в определенных обстоятельствах сенсibilизация развивается чаще и носит более выраженный характер. Безусловное значение имеют повторность и длительность контакта с препаратом. Чем больше контакт, тем вероятнее гиперчувствительность. То же самое можно сказать и о дозе: чем выше концентрация антибиотика в организме, тем вероятнее развитие неблагоприятного статуса. Похоже на дозозависимость — но это не так или не совсем так. Дозозависимость прямого токсического действия во многих случаях носит конкретный характер. Известно, какая концентрация в крови многих антибиотиков опасна, какая доза большинства antimicrobных препаратов ведет к поражению органа-мишени. Когда же речь идет об аллергенном действии, все неопределенно. Чаще сенсibilизация развивается при большей курсовой дозе. Это верно. Но какой? К тому же она может возникнуть и при коротком курсе, и при небольшой дозе. Тут дело не в антибиотике, а в больном. С практической точки зрения это очень важно: прогноз и контроль носят иной характер.

Итак, сенсibilизация произошла. Теперь дело за «разрешающей дозой», т. е. за повторным введением аллергена, в результате чего развивается осложнение. Сенсibilизация — это наиболее значимое и реальное условие. А другие обстоятельства: разовая, суточная и курсовая дозы, путь введения антибиотика в организм? Да, они тоже имеют значение, чем больше антибиотика, тем реальнее выраженная или просто тяжелая реакция; то же самое при парентеральном, особенно внутривенном введении препарата. Но это не обязательно. Известны тяжелейшие аллергические реакции при контакте сенсibilизированного больного с ничтожно малыми количествами антибиотика. Гиперчувствительность может проявиться при попадании аллергена на кожу и слизистые, в пищевод и желудок. Здесь много труднопрогнозируемого. Но прогноз и исключение аллергенного препарата, замена его — это в большинстве случаев единственно реальный путь избежать осложнения.

Как не всегда возможно предсказать развитие реакции, так и лишь анамнестически можно осторожно предположить, какая она будет. Клиническая форма аллергии при введении антибиотика зависит от типа сенсibilизации, от тех механизмов, которые определяют развитие реакции. Возможны четыре варианта или, как называют чаще, типа реакции, хотя речь фактически идет об ее механизме.

Первый вариант (первый тип) называют аллергической реакцией немедленного типа (иногда говорят об атопической реакции, медиаторной реакции, анафилактоидной реакции и др.), но более прижилось первое название. Схематично эта реакция выглядит следующим образом. Образовавшиеся при сенсibilизации антитела (IgE) фиксируются к мембране базофилов и тучных клеток. Если аллерген (антибиотик) вновь вводят больному, то в силу естественного взаимодействия антиген (антибиотик) — антитело он тоже фиксируется на тучных клетках и базофилах. На поверхности клетки таких комплексов в этой ситуации насчитывается несколько сот тысяч. Подобный контакт приводит к дегрануляции и к выбросу базофилами и тучными клетками биологически активных продуктов — медиаторов воспалительных процессов: гистамина, цитокинов, лейкотриенов, фактора некроза опухоли и др. А они, в свою очередь, запускают множественные реакции в организме человека: повышают проницаемость сосудов, вызывают прилипание гранулоцитов (лейкоцитов) к стенке сосудов, вызывают спазм или, наоборот, дилатацию кровеносных сосудов, активируют действие ряда протеолитических ферментов и др. Клинически это проявляется тем, что именуют аллергической реакцией. В зависимости от того, какое количество IgE вступило в реакцию, какие медиаторы превалируют, какие еще фак-

торы иммунитета включились в эту реакцию, каков генетически обусловленный статус самого больного и, видимо, от других причин, систематизировать которые пока сложно, эти клинические формы реакции немедленного типа могут быть разные. Но все они хорошо известны любому врачу. Это прежде всего анафилактический шок, это крапивница и отек Квинке, бронхоспазм и ларингоспазм, это поражения кожи от легких до обширных и глубоких, это нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, жидкий стул).

Второй вариант (второй тип) аллергических реакций на введение антимикробных препаратов (и не только их) — цитотоксические реакции. В этом случае антибиотик (гаптен) фиксируется клетками человека; образуется комплекс — полноценный аллерген. И уже с ним вступают в реакцию антитела (IgG и IgM, а по некоторым данным, и IgE также участвуют в этой реакции). Атака антител на антиген ведет к гибели клеток. Чаще всего страдают клетки крови — эритроциты (гемолитическая анемия), тромбоциты и лейкоциты (тромбоцитопения и агранулоцитоз).

Третий вариант (третий тип) аллергических реакций называют иммунокомплексные реакции. В их основе классическая реакция образования комплекса антиген — антитело, антимикробный препарат — IgG. Этот иммунный комплекс фиксируется эндотелием, чаще всего сосудов или почечных канальцев, что приводит к нарушению их структуры и гибели, а следовательно к воспалению сосудистой стенки (васкулиту) или нефриту. К иммунокомплексным аллергическим реакциям относят также сывороточную болезнь, которая связана отнюдь не только с введением сывороток, но бета-лактамных антибиотиков, сульфаниламидов и некоторых других лекарственных средств.

Наконец, к четвертому типу аллергических реакций относят реакции замедленного типа. По механизму это принципиально иной процесс, поскольку в нем не участвуют антитела. Антиген вступает в контакт с сенсibilизированными макрофагами и Т-лимфоцитами. Эти сенсibilизированные клетки (Т-лимфоциты) способны к репродукции, их клон существует в организме человека, определенный, порой очень длительный промежуток времени, обеспечивая защитную функцию (клеточный иммунитет). Реакция на повторный контакт сенсibilизированных клеток с антигеном может быть очень полезной. Достаточно назвать реакцию на введение БЦЖ. Недаром, осложнение в прошлом называли реакцией туберкулинового типа. Но может быть и иначе. При контакте с лекарственным аллергеном развивается патологическая реакция. Так происходит при повторном попадании антимикробных препаратов на кожу.

Проникая в нее и образуя комплекс со структурами кожи (т. е. превращаясь в полноценный антиген), антибиотик, встречаясь с сенсibilизированными клетками, запускает воспалительную реакцию, которая клинически проявляется как контактный дерматит. Впрочем, как известно, проявления этой патологии используют и для диагностических целей, устанавливая, не является ли больной повышенной чувствительным к лекарству. Упомянуть об этом стоит для того, чтобы подчеркнуть ограниченность этой диагностической информации; она касается только одного и не самого частого механизма сенсibilизации больного к противомикробным препаратам.

Аллергические реакции на введение антибиотиков составляют 20–30 % от всех случаев лекарственной аллергии. Как уже подчеркивалось, их вызывают практически все противомикробные лекарственные средства, но в большей степени пенициллины. Доминируют реакции немедленного типа, чаще их кожные проявления. В целом, с пенициллинами связывают от 50 до 90 % различных клинических проявлений сенсibilизации. Вероятно, это связано не только с аллергическим потенциалом данной группы антибиотиков, но и с тем, что они остаются одной из доминирующих групп применяемых противомикробных лекарственных средств. Верность последнего суждения подтверждается динамикой нарастающего числа случаев аллергии к цефалоспорином, появлением наблюдений реакций на введение новых антибиотиков (линезолид, даптомицин и др.). Чем больше применяют, тем чаще аллергия.

Важной составляющей 2-го типа повреждающего действия антибиотиков является перекрестная сенсibilизация. Это предмет длительной дискуссии, противоречивых, порой взаимоисключающих суждений, особенно, когда речь идет о перекрестной чувствительности к бета-лактамам [22]. В клиническом плане вопрос является важным, принципиальным. У специалистов, склонных к оптимистическому взгляду на проблему, есть достаточно веские аргументы. Подчеркивается, что применение антибиотиков, хотя и имеющих структурное родство с препаратом, дающим аллергическую реакцию, но в целом отличающимся от него, часто или, лучше скажем, очень часто не дает осложнений. Так, больные, сенсibilизированные к бензилпенициллину, не обязательно дают реакцию на введение ампициллина или пенициллиназоустойчивых пенициллинов. Гиперчувствительность к пенициллинам не является непременным показателем того, что эти больные также будут реагировать на введение цефалоспоринов. Следует заметить, что последние и являются самой частой темой для дискуссии. Бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы) — это в терапевтическом плане наиболее применяемые антибиотики; они слишком часто

необходимы, порой жизненно необходимы при тяжелых инфекциях. Поэтому желание заменить пенициллин на цефалоспорин (или наоборот) понятно. Но можно ли это делать, если больной сенсibilизирован к одному из них? Чаше вопрос стоит так — можно ли заменить пенициллин на цефалоспорин. Некоторые отвечают на этот вопрос положительно. Другие — отрицательно. Последнее, с точки зрения автора, более приемлемо. Почему? Действительно, перекрестная сенсibilизация не частое явление. Когда речь идет о пенициллинах и цефалоспорином, одни считают, что она реально проявляется в 1–2 % случаев, другие увеличивают эту цифру до 15–17 %; есть мнение, что она случается менее, чем у 1 % сенсibilизированных к пенициллинам больных. Однако имеется по меньшей мере три обстоятельства, которые влияют на решение проблемы путем исключения бета-лактамов в таких ситуациях из арсенала лечебных средств. Во-первых, перекрестная сенсibilизация реальность и применение любого бета-лактамоного антибиотика при сенсibilизации к одному из них (реально, цефалоспорина при гиперчувствительности к пенициллину) может проявиться тяжелой аллергической реакцией, вплоть до смертельно опасной. Во-вторых, надежно, универсального, широкого доступного теста на допустимость применения одного бета-лактама при сенсibilизации к другому нет. В-третьих, сегодня арсенал противомикробных средств достаточен для решения вопроса о выборе надежного лекарственного средства, которое не принадлежит к химически родственными антибиотикам. Конечно, бывают ситуации, когда необходимость в отдельных препаратах приобретает особое значение, когда приходится рисковать или даже проводить десенсibilизацию. Но это исключение, которое лишь подтверждает правило. В подавляющем большинстве случаев проблема выбора потенциально надежного антимикробного средства (или сочетания антибиотиков) решается без опасных осложнений препаратов. Когда речь идет об очевидной сенсibilизации больного к одному из аминогликозидов, макролидов, тетрациклинов, фторхинолонов, вопрос решается аналогичным образом. Врач должен реально представлять себе химическую принадлежность антимикробных соединений и не применять для лечения больного структурно родственные препараты, если к одному из них больной сенсibilизирован (если в анамнезе есть указания на аллергическую реакцию, вызванную лекарственным веществом определенной группы).

Среди аллергических реакций на введение антибиотиков особое место занимает анафилаксия или, если сузить проблему, анафилактический шок. Несомненно, анафилактический шок при терапии противомикробными препаратами — это самое грозное осложнение,

это наиболее тяжелая, стремительно развивающаяся форма лекарственной болезни, терапия которой представляет существенные трудности и далеко не всегда успешна.

Анафилактические реакции отнюдь не порождение антибиотикотерапии. Они были известны и в доантибиотическую эру, возникали и возникают на введение гормонов, белковых препаратов, препаратов крови, витаминов, ферментов, диагностических средств и многих других соединений. Шок может развиваться как реакция на ряд бытовых факторов (укус клещей, контакт с животными, на употребление продуктов питания, вдыхание пыльцы и т. д.). Но, безусловно, сегодня антибиотики занимают особо важное место в возникновении этого экстремального осложнения лекарственной терапии. По данным ВОЗ частота анафилактических реакций на введение только бензилпенициллина составляет от 0,015 до 0,04 % от числа всех инъекций антибиотика. С учетом широкого применения бензилпенициллина и родственных ему соединений количество осложнений в абсолютных цифрах представляется значительным.

Список антибиотиков и химиотерапевтических средств, введение которых больным вызвало сосудистую форму аллергической реакции немедленного типа, анафилактический шок, достаточно велик; он включает пенициллины (бензилпенициллин, ампициллин, карбенициллин и др.), цефалоспорины (цефазолин, цефалотин, цефотаксим и др.), аминогликозиды (стрептомицин, канамицин, гентамицин и др.), ванкомицин, тетрациклины, амфотерицин В, полимиксины, хлорамфеникол (левомицетин) и др. Иногда достаточно сложно провести дифференциацию между анафилактическим шоком и тяжелой неиммунной реакцией на введение противомикробного средства, которая, фактически, имеет сходные клинические проявления и требует аналогичных реанимационных мероприятий. Но именно в силу последнего, и стратегически, и тактически осложнение целесообразно рассматривать как одно.

Большая часть наблюдений анафилактического шока связана с парентеральным введением антибиотиков. Это объясняют быстрым поступлением антигена в организм. Наверное, это так и есть. Однако приходится учитывать и то, что те антимикробные препараты, которые чаще других вызывают шок и считаются наиболее аллергенными (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды) используют интенсивнее других; это самые употребляемые антибиотические лекарственные средства, а их основной или даже единственный путь введения в организм человека — парентеральный. Кроме того, анафилактический шок, как известно, может развиваться при введении антибиотика внутрь, аэрозольно, внутривожно, в слизистые полости

макроорганизма, в нос, при нанесении на раневую поверхность и кожу. Практически любая форма контакта сенсibilизированного больного с антибиотиком способна повлечь за собой развитие анафилактического шока. Многократно описаны случаи такой реакции при самых, казалось бы, безобидных ситуациях: вдыхании больным воздуха в помещении, где другому больному ингалировали пенициллин, при использовании в пищу молока от животного, получавшего этот антибиотик, при инъекции лекарства шприцом, который кипятили вместе с другим шприцом после введения антибиотика и т. д. Это единичные, броские, иногда спорные наблюдения, но они подтверждают мнение о возможности шока при любой форме контакта сенсibilизированного больного с антигеном (антибактериальным лекарственным средством).

Анафилактический шок на введение антибактериальных препаратов, как уже подчеркивалось, является аллергической реакцией немедленного типа. И, клинически, «немедленность» развития осложнения это, действительно, самый частый вариант. Однако непосредственная, на «кончике иглы» реакция — факт не обязательный. В свое время было даже предложено выделять анафилактический шок, развивающийся в течение первых 10 минут от момента введения (самый частый и самый опасный вариант), возникающий в течение первого часа и, наконец, третий вариант — в течение нескольких часов. По Е. С. Брусиловскому (1977 г.) выделяли молниеносную, немедленную и замедленную формы анафилактического шока. Дело, однако, не в терминологии, а в необходимости наблюдения за состоянием больного после инъекции антибиотика, о понимании сути происходящего с больным в отсроченный период, об умении правильно диагностировать осложнение и прогнозировать его развитие, а следовательно и предпринимать надлежащие меры. Важным моментом, различающим эти формы, является последовательность появления клинических симптомов и их выраженность. При первом варианте в клинической картине превалирует коллапс. Во многих случаях он является единственным проявлением осложнения. Остальные (так называемые «предвестники») просто не успевают зафиксировать, хотя потом, после выхода из тяжелого состояния, больные вспоминают о появлении слабости, удушья, болей в груди, чувства беспокойства и страха, онемения конечностей и др. в том или ином сочетании.

Иное дело две другие формы осложнения. Анафилаксия проявляется симптомокомплексом поражения органов или тканей, а затем коллапсом. Предшествовать могут кожные проявления (высыпания, зуд, крапивница), бронхоспазм (астматический вариант), боли в живо-

те и расстройства кишечника (абдоминальный вариант), боли за грудиной (коронарная форма), головная боль, беспокойство, чувство страха, нарушение зрения, гиперстезии, судороги (церебральный вариант). Естественно, что перечисленные симптомы часто проявляются комплексно в том или ином наборе. И только затем развивается коллапс. Отсроченный анафилактический шок встречается реже, чем первый вариант и он протекает менее тяжело. У врача остается время на проведение всего комплекса реанимационных мероприятий. Задача заключается в правильной диагностике развивающегося синдрома и умении прогнозировать динамику развития осложнения.

Выведение больного из шока не означает решение проблемы. Анафилактический шок на введение антибиотиков часто приводит к поражению внутренних органов, выраженных и морфологически, и клинически. Симптомокомплекс патологии проявляется в течение первых трех недель: могут развиваться миокардит, нефрит, гепатит, энцефалопатия, а также стойкие кожные изменения. Специфического лечения аллергической органопатологии нет, однако, поддерживающая, симптоматическая терапия необходимы, равно как и своевременная диагностика этих состояний. Поэтому больные после перенесенной реакции подлежат системному наблюдению.

В прогнозировании анафилактической реакции центральное место занимает сбор анамнестических данных, их полнота и умелая оценка. Необходимо выяснить:

- какими антибиотиками больной лечился ранее, особо акцентируя внимание на пенициллинах, цефалоспориновых, аминогликозидах;
- как больной переносил введение антимикробных лекарственных средств, не было ли симптомов, свидетельствующих о состоянии повышенной к ним чувствительности;
- не было ли каких-либо реакций на введение иных лекарственных средств;
- не страдал ли (если да, то когда) заболеваниями, имеющими в основе аллергическое происхождение (крапивница, отек Квинке, нейродермит, бронхиальная астма);
- каковы данные семейного анамнеза, наличие аллергии у ближайших родственников;
- наличие профессиональных контактов с лекарственными средствами, в первую очередь антибиотиками (для работников учреждений здравоохранения и медицинской промышленности).

Собранные анамнестические данные позволяют или с достаточной уверенностью выбрать антимикробный препарат, или, наоборот

отказаться от какого-либо лекарственного средства, или, наконец, прийти к выводу о целесообразности постановки диагностических тестов. Однозначно решается вопрос, когда в анамнезе есть очевидное указание на сенсибилизацию больного к определенным антибиотикам. Его следует рассматривать как абсолютное противопоказание к назначению таких препаратов. Могут возразить, что бывают особые случаи, когда какой-либо антибиотик безусловно необходим, и что есть методы десенсибилизации, открывающие возможность утилизировать такой препарат. Действительно, подобная практика декларируется. Однако это исключительный случай. Речь, как правило, идет только о пенициллинах и процедуру десенсибилизации должен проводить профессионально подготовленный специалист при участии реанимационной службы. Процедура опасна и не всегда действенна.

Пенициллины необходимо особенно осторожно назначать больным с отягченным аллергологическим анамнезом, т. е. страдающим или страдавшим заболеваниями аллергической природы (не только лекарственной аллергией, но и любой иной патологией такого же происхождения). Рекомендация, не использовать в таких случаях пенициллины, бензилпенициллин и ампициллин в первую очередь, выглядит вполне обоснованной. Внезапные, непредсказуемые тяжелые реакции в этом случае являются реальностью. По меньшей мере, если применение антибиотика показано, необходимы высокая настороженность и готовность оказать срочную помощь.

Целям профилактики анафилактического шока и других выраженных реакций служат упомянутые выше тесты на присутствие в организме больного специфических антител и выявление сенсибилизации больного. Они имеют определенную ценность, хотя их диагностический потенциал, к сожалению, ограничен. Это связано с многообразием тех антигенов, которые вызывают осложнения, и разными механизмами их возникновения. Уже обращалось внимание на то, что в качестве гаптена могут быть сама молекула антибиотика, ее фрагменты и метаболиты, а полноценный антиген — комплекс гаптена (лекарства) с белковой структурой макроорганизма. Это, естественно, влияет на результат тестирования, делая ответ многовариантным — отрицательный результат еще не означает прогностическое благополучие.

Прежде всего, следует остановиться на так называемых кожных пробах. Они наиболее доступны и, действительно, имеют определенную информационную ценность для предупреждения аллергической реакции. Тем не менее, нет сомнения в том, что сами по себе, они потенциально опасны, поскольку могут привести к анафилактическому шоку. При явных признаках сенсибилизации больного

к бета-лактамам или аминогликозидам, установленным анамнестически или витрально, постановка кожной пробы нерациональна, поскольку никакой ценной информации в этом случае она не даст. Такому больному антибиотик назначать не следует, даже если кожная проба окажется отрицательной. Повторимся, есть наблюдения, свидетельствующие об опасности постановки кожных проб с пенициллином у больных, страдающих аллергиями и имеющих отягченный аллергологический анамнез.

Частый вопрос: надо ли всегда делать кожную пробу при назначении больным наиболее опасных по аллергенности антибиотиков; обычно имеют в виду бензилпенициллин, об аллергенности которого медицинская общественность хорошо информирована. Следует заметить, что вопрос во многом риторичен, поскольку на практике к кожным тестам прибегают достаточно редко. Дело, однако, не в том, часто или редко делают кожные пробы, а что является основанием для их постановки. Превращать подобное тестирование в некую обязательную процедуру, даже если речь идет о пенициллинах, конечно не следует. Аллергологи не раз пытались сформулировать показания для постановки кожных проб. Их можно суммировать следующим образом. Пробы целесообразны:

1. При жизненной необходимости назначения антимикробного лекарственного средства больному, если на основании анамнестических данных или обследования больного есть основания подозревать сенсibilизацию больного к данному конкретному препарату или родственным соединениям.

2. У лиц с аллергическими заболеваниями при назначении антибиотика, отличающегося высокой аллергенностью, особенно, если его уже ранее назначали больному.

3. У медицинских, аптечных работников и лиц, занятых в производстве антибиотиков, если они имели длительный или повторный контакт с препаратом, назначение которого предполагается.

Этим же группам (особенно третьей) пробы целесообразно проводить при установлении влияния производственных вредностей на здоровье сотрудников.

Существует ряд других показаний, которые выглядят менее убедительными. Например, ставится вопрос о проведении кожной пробы у больных, перенесших анафилактический шок, если есть жизненная необходимость использовать антибиотик. Основное, наиболее правильное решение в этом случае — заменить препарат, найти его терапевтический эквивалент. Или же использовать витральные тесты. Предлагают ставить кожные пробы при назначении пенициллинов больным с грибными поражениями кожи и ногтей. Имеют

в виду прежде всего заболевания, вызванные нитчатыми грибами. Об этой опасной ситуации говорят давно. Однако убедительных данных, подтверждающих особую чувствительность подобной группы больных к пенициллину, нет. Это объяснимо. Антигенный состав различных таксономических групп нитчатых грибов далеко не идентичен. Впрочем, осторожность, предусмотрительность в данном случае не может вызвать возражений, даже если кожные пробы не выглядят необходимыми.

Говоря об аллергических осложнениях антибиотикотерапии необходимо подчеркнуть, что наиболее часто они проявляются в виде кожных поражений. Такие реакции в большинстве случаев протекают легко и с отменой препарата симптомы исчезают без всякого лечебного пособия. Однако осложнения могут быть тяжелыми или даже очень тяжелыми.

Кожные формы аллергических реакций известны при введении больным практически всех внедренных в клиническую практику антибиотиков и химиотерапевтических средств. Однако частота, с которой тот или иной препарат вызывает осложнение, естественно, индивидуальна. Два фактора безусловно играют основную роль: аллергенность антибиотика и интенсивность его применения. В сочетании они дают ту же картину, которая упоминалась при обсуждении анафилактического шока. На первом месте бета-лактамы, пенициллины и цефалоспорины, далее аминогликозиды, а уже потом другие противомикробные средства. Среди последних особое место занимают сульфаниламиды и их сочетание с триметопримом (котримоксазол) в тех странах, где последний входит в число доминирующих лекарственных средств (например, США). Еще 20–30 лет назад первую строчку в списке аллергенов занимал бензилпенициллин. Сегодня, по мере «ухода» бензилпенициллина, его место заняли ампициллин и амоксициллин. Кожные реакции наблюдают у мужчин и женщин, у детей и взрослых. Есть авторы, которые считают, что у женщин осложнения подобного рода бывают чаще. Обращено внимание на быструю сенсibilизацию к антимикробным препаратам детей.

Кожные реакции отличаются большим полиморфизмом. Отдельные элементы многообразны и по форме, и по распространенности. Некоторые из них заслуживают быть упомянутыми, хотя достаточно известны.

Зуд. Является сравнительно частым симптомом кожных поражений при антибиотикотерапии. Однако он может быть их единственным проявлением или предшествовать другим объективным изменениям кожи. Зуд как самостоятельная форма осложнения может

быть ограничен определенной областью (локализованный) или являться распространенным. В отдельных случаях он бывает нестерпимым, доставляя серьезное беспокойство больному, и приводит к многочисленным расчесам.

При возникновении зуда антибиотик следует сменить или, если это позволяет состояние больного, прекратить антибиотикотерапию. При стойком зуде целесообразно применение антигистаминных и успокаивающих препаратов. При лечении инфицированных расчесов необходимо учитывать сенсбилизацию пациента к антибактериальным веществам, возможность перекрестной гиперчувствительности.

Генерализованная медикаментозная эритема. Описана при применении пенициллинов, стрептомицина, других аминогликозидов, тетрациклинов. Ранее ее называли «эритема девятого дня» по аналогии с кожной реакцией, возникавшей при терапии сифилиса мышьяковистыми препаратами к девятому дню от начала терапии. Может носить характер энантем с интенсивной десквамацией (скарлатиноподобная эритема) или представлять собой красные или розовые точечные пятна с неправильными контурами, которые местами сливаются в бляшки с зубчатыми краями (коревидная эритема). Эритема может иметь вид макулопапулезной сыпи, иногда сливающейся в зудящие пятна. Сухая десквамозная эритродермия описана при лечении стрептомицином.

Эритема может сопровождаться зудом, повышением температуры тела, гиперемией нёба, увеличением миндалин. Иногда она сопутствует более тяжелым проявлениям аллергических реакций со стороны внутренних органов, что следует учитывать при обследовании пациента.

После отмены антибиотика происходит сравнительно быстрое обратное развитие кожных проявлений, сопровождающееся шелушением.

Другие эритематозные реакции. Эритематозно-везикулезные и везикулезные кожные реакции по типу медикаментозной экземы описаны при лечении пенициллинами и аминогликозидами. Отечно-везикулезные эритродермии вызывает бензилпенициллин. Сухая десквамозная эритродермия может протекать тяжело в тех случаях, когда поражение кожи носит универсальный характер. Присоединение инфекции значительно отягчает течение заболевания.

Ограниченная медикаментозная эритема (фиксированная эритема) проявляется в виде дисковидных эритематозных образований округлой формы фиолетового цвета, иногда с бледнеющим центром и активной периферией. Отмечена при лечении пенициллинами и

тетрациклинами. Наиболее часто поражение локализуется на месте перехода кожи в слизистые оболочки. Особенность фиксированной эритемы, определившая ее название, — это появление в том же месте при повторном приеме препарата.

Буллезные токсикодермии. Эта группа кожных поражений объединяет собой ряд связанных с применением антибиотиков, очень разнообразных по своим проявлениям и тяжести течения осложнений (табл. 4.9).

Таблица 4.9

Буллезные формы токсикодермии

Поражение	Морфологические изменения	Клинические проявления	Прогноз
Синдром Лайелла	Поверхностный некроз кожи с отслойкой эпидермиса. Глубокие слои кожи не поражены	Эритема, везикулы, пузыри («обожженная кожа»), лихорадка	Неблагоприятный
Синдром Стивенса — Джонсона	Субэпидермальная отслойка кожи, некроз отдельных участков эпидермиса	Кожные пузыри; поражение слизистых рта, глаз, половых органов	Благоприятный
Полиморфная эритема	Отек эпидермиса и дермы, субэпидермальные пузыри	Макуло-папулезные и везикулобуллезные высыпания, поражение радужной оболочки глаз	—

Одним из наиболее частых является экссудативная полиморфная эритема (она же генерализованная форма полиморфной буллезной эритемы, многоморфная эритема и др.). Заболевание протекает преимущественно с макулезными высыпаниями (макулезная форма) или с пузырьковыми высыпаниями, или с образованием множества папул (соответственно везикулярная и папулезная формы). Типичны изменения в виде «кокарды»: пузырек с красным ободком вокруг него, следующий ободок из множества белесоватых пузырьков, третье кольцо — эритема. Заболевание может проявиться остро недомоганием, повышением температуры, головной болью, болями в горле и в суставах. Сыпь захватывает кожу, а также иногда слизистые оболочки рта и половых органов. Часто больного беспокоит зуд. При эрозировании полости рта и слизистых оболочек присоединяются боль, зуд, чувство жжения соответствующей локализации.

Прогноз при осложнении благоприятен. Лечение прежде всего предполагает отмену препарата, после чего симптомы обычно быстро исчезают. При поражении слизистой оболочки рта — шадящая

диета, полоскания вяжущими растворами. Присоединившаяся инфекция может потребовать специфической терапии.

К поражениям кожи, близким к полиморфной эритеме, относят синдром Лайелла (токсический эпидермальный некроз) и синдром Стивенса — Джонсона (эрозивный эктодермоз).

Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) представляет собой наиболее тяжелую форму поражений кожи, вероятно, аллергической природы. Однако некоторые авторы, не отвергая возможный иммунный механизм осложнения, предпочитают относить синдром Лайелла к патологии с неуточненным механизмом возникновения. Описан при лечении больных пенициллинами, аминогликозидами, тетрациклинами, азольными производными, но особо подчеркивается этиологическая роль сульфаниламидов. В целом, осложнение является сравнительно редким. Морфологически заболевание характеризуется некрозом эпидермиса, дистрофическими процессами в шиповидном слое, отеком и инфильтрацией дермы.

Синдром Лайелла начинается остро: на коже появляются розовые или коричневые пятна, ухудшается самочувствие, температура тела повышается до 39–40 °С. В течение 2–5 дней высыпание охватывает значительную часть поверхности тела до полного (100 %) поражения кожи. Появляются множественные буллезные элементы: пузыри, заполненные серозным или серозно-геморрагическим содержимым. Массивная отслойка эпидермиса представляет собой один из наиболее характерных симптомов поражения. Только на волосистой части головы изменения кожи могут быть ограниченными. При синдроме Лайелла поражение слизистых оболочек является частым явлением, а по представлению некоторых авторов даже обязательным. Оно характеризуется энантемами на слизистых оболочках рта и гортани с последующей их эрозией. В дальнейшем эрозивные изменения могут распространиться на слизистые оболочки глаз, пищеварительного тракта, дыхательных путей, мочевого пузыря.

Прогноз неблагоприятный; смертность, по данным разных авторов, колеблется в пределах от 30 до 100 %. Отягчают течение заболевания изменения со стороны крови по типу злокачественного ретикулеза, анемия, кишечные кровотечения, гипопроотеинемия, вторичные поражения почек и сердечно-сосудистой системы.

Подходы к профилактике поражения те же, что приняты для профилактики любых аллергических осложнений антибиотикотерапии. Лечение включает кортикостероидные препараты, средства дезинтоксикации, витамины, вещества, действующие на сердечно-сосудистую систему, переливание крови.

Синдром Стивенса — Джонсона. Представляет собой редкое, но тяжелое поражение кожи и слизистых оболочек, возникающее как проявление лекарственной болезни, в том числе на введение антибиотиков. Осложнение чаще связано с применением пенициллинов. Есть наблюдения синдрома Стивенса — Джонсона при клиническом применении тетрациклинов, рифампицина, 7-хлор-7-дезоксипенициллина, хинолонов. Морфологически и клинически это осложнение близко к синдрому Лайелла (токсическому эпидермальному некролизу). От последнего синдром Стивенса — Джонсона отличается значительным вовлечением в процесс слизистых оболочек и субэпидермальной локализацией поражений. Самостоятельность каждой из этих форм в настоящее время подвергают сомнению; некоторые авторы их рассматривают вместе с буллезной формой многоформной экссудативной эритемы. Некоторыми авторами предложено дифференцировать синдром Лайелла, синдром Стивенса — Джонсона и полиморфную эритему (см. табл. 4.10).

Заболевание имеет внезапное начало. Появляется пятнистая эритемная сыпь, на фоне которой образуются множественные кожные пузыри, наполненные серозно-кровоянистой жидкостью. Параллельно развивается конъюнктивит, стоматит, эрозивные поражения слизистых гениталий и в области анального отверстия. Температура тела повышается до 40 °С. В течение 1–3 дней состояние больного становится крайне тяжелым. Могут присоединиться воспалительные процессы микробной природы с преимущественным поражением носоглотки, дыхательных путей и легких (трахеобронхит, пневмония). Заболевание протекает тяжело, но прогноз более благополучен, чем при синдроме Лайелла. Осложнения связаны с инфекционной патологией дыхательных путей и почек. Могут развиваться необратимые изменения глаз, поскольку при наиболее тяжелых формах в процесс вовлекается роговица.

Лечение синдрома Стивенса — Джонсона такое же, как при синдроме Лайелла; важное место в терапии занимают кортикостероиды, в том числе применяемые местно.

Крапивница. Одно из наиболее частых проявлений аллергии к антибиотикам. Крапивница описана при лечении пенициллинами, цефалоспоридами, тетрациклинами, левомецетином, аминогликозидами, линкозамидами и др., т. е. практически всеми группами антибиотических препаратов. Однако наиболее часто осложнение связывают с пенициллинотерапией.

Симптомокомплекс заболевания наблюдают после парентерального, аэрозольного, орального введений антибиотика, а также при местном его применении. Доза для развития осложнения принципиального значения не имеет; оно может возникнуть при контакте сен-

сенсибилизированного больного с минимальными количествами антибиотика.

Для лечения крапивницы следует, прежде всего, прекратить применение того антибиотика, который является аллергеном. Это важнейшее условие в борьбе с крапивницей, поскольку медикаментозная терапия малоэффективна. Показаны антигистаминные препараты. В некоторых случаях положительный эффект отмечен при использовании ингибиторов протеаз: эпислон-аминокапроновой кислоты, трасилола (контрикала). К кортикостероидным гормонам рекомендуют прибегать в исключительных случаях.

Отек Квинке. Этиологически и патогенетически принадлежит к той же группе осложнений, что и крапивница. Представляет собой ограниченную форму последней. Возникает преимущественно при сенсибилизации к пенициллинам. Отек Квинке может возникнуть также при терапии аминогликозидами, тетрациклинами и пр.

Осложнение проявляется остро; отек, захватывающий иногда большие участки кожи, часто бывает на лице, но может иметь любую другую локализацию, в том числе на слизистых оболочках рта, гортани, глотки, пищевода, желудка или кишечника. Отек гортани представляет большую опасность для жизни больного и при тяжелой форме с развитием асфиксии требует принятия экстренных мер (интубация, трахеотомия). Отек Квинке в области пищеварительного тракта может проявляться симптомокомплексом «острого живота». При поражении оболочек мозга пациент жалуется на головную боль, слабость, сонливость, боли в ухе, тошноту.

Лечение отека Квинке такое же, как и крапивницы. При поражении гортани и мозговых оболочек показано парентеральное введение адреналина, кортикостероидных гормонов, антигистаминных средств. В случае поражения слизистых оболочек и оболочек мозга больной подлежит госпитализации.

Симптомокомплекс сывороточной болезни. Антибиотики могут вызвать аллергическую реакцию, протекающую по типу сывороточной болезни. Эта форма выделяется не всеми специалистами, однако ряд авторов упоминают ее как самостоятельную. Поражение проявляется симптомокомплексом крапивницы, кроме того, для него характерны системная аденопатия (увеличение лимфоузлов), боли в суставах. Возможны и объективные изменения в суставах (припухлость, гиперемия, экссудация).

Фотосенсибилизация. К числу редких, но достаточно демонстративных осложнений при тетрациклинолечении относится повышение чувствительности кожи больных к солнечной радиации. Очевидно все тетрациклины, независимо от их химической структуры,

обладают фотосенсибилизирующим действием; известны наблюдения подобного эффекта при использовании тетрациклина, окситетрациклина, доксициклина, метациклина, в давние годы хлортетрациклина, диметилхлортетрациклина. Клинически симптомы сенсибилизации могут проявиться уже в первые дни лечения тетрациклинами. После непродолжительного пребывания больного на солнце в типичных местах (лоб, щеки, переносица) появляются эритема, отек, мелкие пузырьки. Иногда все ограничивается только гиперемией. Искусственное облучение различных участков кожи ультрафиолетом может вызвать повышенную реакцию, хотя она бывает менее выражена, чем при воздействии солнечных лучей. После острых явлений могут остаться участки пигментации. Специальной терапии солнечные ожоги у сенсибилизированных тетрациклинами больных не требуют. Целесообразность отмены препаратов тетрациклиновой группы в этих случаях определяется индивидуально.

Одной из форм осложнений при фотосенсибилизации является редкая сегодня реакция фотоонихолиза. Она развивается в результате длительного лечения тетрациклинами (3–6 нед.). Проявлениями поражений ногтя могут быть отслойка его в дистальной части от ногтевого ложа, а в более тяжелом случае — полная отслойка.

4.4. Биологическое (побочное) действие антимикробных препаратов

Третий тип повреждающего действия антимикробных препаратов называют биологическим или побочным. Это не очень привычное определение для фармакотерапии, поскольку применительно к лекарствам иных групп термином «побочное действие» обычно обозначают любой вариант повреждающего эффекта. Но антибиотик вводят больному, чтобы он подавлял микроорганизмы, т. е. объектом действия антимикробных лекарственных средств в лечебных целях является микроб (и только он). Третий тип повреждающего действия лекарства — это побочный результат действия на микробы, а не на макроорганизм. Человек страдает потому, что меняется «микробный пейзаж» или потому, что гибнут микроорганизмы, а уже опосредованно возникает патология человека. Получается цепочка: антибиотик → микроб → патология человека. Вот эта цепочка является причиной побочного повреждающего действия на организм больного, побочным результатом через действие на микроб. Напомним, его еще называют биологическим повреждающим действием (приемлемо, хотя и не совсем точно).

4.4.1. Основные клинические варианты биологических повреждений при антимикробной терапии

Побочное (биологическое) действие антимикробных препаратов имеет ряд форм.

1. Подавление и последующее количественное и качественное изменение резидентной («нормальной») микрофлоры человека в местах ее естественного обитания.

2. Суперинфекция.

3. Токсикоз (реакция Яриша — Герксгеймера).

4. Развитие вторичной (индуцированной) устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Бактерионосительство и диссеминация резистентной микрофлоры.

Комментируя каждый из вариантов осложнения, прежде всего, следует подчеркнуть дискуссионный характер первого из них. Это связано с тем, что само понятие «дисбактериоз», «дисбиоз» вызывает определенные сомнения. Одни считают дисбактериоз клинической реальностью, другие полагают, что это в лучшем случае микробиологическое понятие, третьи вообще такой диагноз не признают. Действительно, в зарубежной клинической литературе понятия «дисбактериоз» не существует, с ним не согласны и некоторые авторитетные отечественные специалисты.

В данном издании нецелесообразно участвовать в подобной дискуссии. Она безусловно имеет право на существование и у каждого автора своя правда. Рассмотрим ее только как проблему, возникающую в результате действия антимикробных препаратов на микрофлору человека, которая сопровождает его всю жизнь и без которой он существовать не может. То есть действие антибиотиков на «нормальную» микрофлору. А то, что такое действие есть, сомнений не вызывает. Любой микроб, относящийся к числу резидентных для человека микроорганизмов, чувствителен к каким-либо антимикробным препаратам, часто ко многим. Неизбежный контакт с таким лекарственным средством при антимикробной терапии обязательно ведет к гибели или подавлению репродукции чувствительных к лекарственному средству микробных клеток. Только степень этого воздействия будет разной в зависимости от ряда условий. Но об этом ниже.

Опять же, ни в коей степени не претендуя на участие в дискуссии о дисбактериозе, примем как рабочее определение, что рассматриваемый вариант повреждающего действия антибиотиков выражен в стабильном количественном и качественном изменении «нормальной» микрофлоры человека в местах ее естественного обитания. Термин «дисбактериоз» в данном случае следует рассматривать

только в связи с негативными последствиями антибиотикотерапии. Позволим себе использовать его хотя бы для того, чтобы не прибегать к иному, более длинному словосочетанию.

Рассматривая действие антимикробных лекарственных средств на «нормальную» микрофлору следует отметить несколько очевидных фактов.

1. Антимикробная терапия, введение антибиотиков больному всегда (подчеркнем это слово) приводит к изменению микробной составляющей в тех местах обитания микрофлоры, где имеет место контакт чувствительного микроба с антимикробным препаратом.

2. В значительной части случаев эти изменения не носят существенного характера и ассоциация резидентных микроорганизмов со временем самостоятельно восстанавливается. Фактически эти изменения могут не считаться осложнением антибиотикотерапии.

3. При продолжительном и(или) повторном введении антибиотиков, использовании максимально допустимых доз, у больных с тяжелой патологией, в иных случаях, связанных с существенным нарушением гомеостаза или подавлением иммунитета изменение естественной микрофлоры человека, количественное и качественное может приобрести стабильный характер.

4. В последнем случае возможны три сценария.

Первый сценарий: избыточное накопление биомассы одного микроба или (что редко) нескольких микробов приводит к развитию инфекционной патологии (например, стоматита, колита, вагинита и др.). Такое состояние принято называть суперинфекцией.

Второй сценарий (является продолжением первого): процесс выходит за рамки одного анатомического образования. Происходит диссеминация инфекции, развивается симптомокомплекс сепсиса (например, стафилококкового, кандидозного или другого) или токсемии с вторичной органопатологией (например, при псевдомембранозном колите, вызванном *S. difficile*). В этом случае также говорят о суперинфекции, но в ее наиболее тяжелой форме, или просто о сепсисе, или о тяжелой форме колита и т. п. Но, что важно подчеркнуть, не всегда при сепсисе прослеживают связь между предшествующей антибиотикотерапией, образованием локального очага суперинфекции и септическим процессом. А это реальность, на которую обращают внимание в клинической литературе и которая имеет серьезный практический смысл.

Третий сценарий: стабильное изменение резидентной микрофлоры без выраженной патологии или со стертой, неясной, неочевидной симптоматикой. Микробиологический диагноз налицо, а клинических проявлений нет или они спорны. А ведь последний сценарий

рий — это как раз то, что называют «дисбактериозом», «дисбиозом». То есть речь идет о спорном, не всеми признаваемом диагнозе.

«Нормальной» микрофлоре приписывают ряд важных функций. Она играет роль в формировании иммунитета, она участвует в метаболизме токсичных продуктов. Самой резидентной микрофлоре приписывают синтез (или участие в синтезе) витаминов. Полагают, что она является своеобразным барьером для инвазии патогенной микрофлоры, будучи ее антагонистом. Что-то доказано, что-то не очень, но факт остается фактом — обследование огромного числа здоровых и больных людей говорит об однотипности микрофлоры кожи, рта, кишечника, влагалища. Можно ли считать, что организму безразлично, какие микробы и в каком количестве вегетируют на слизистой оболочке его полых органов? В этом тема дискуссии. С точки зрения обсуждаемой проблемы негативных последствий антибиотикотерапии важен иной момент. Подобное «замещение» достаточно часто, лучше сказать — очень часто, идет за счет резистентных к антимикробным препаратам микроорганизмов. Это могут быть штаммы, типичные для микрофлоры данной локализации (например, кишечной палочки в кишечнике), это может быть не типичная (транзиторная) или минорная микрофлора (которая становится отнюдь не «малой») — главное, она вторично устойчива к одному, нескольким или, что часто, многим антибиотикам. То есть орган превращается в резервуар устойчивой микрофлоры, а человек ее носителем. Возникновение носительства резистентных к антибиотикам микроорганизмов — это своеобразное, присущее только антимикробным лекарственным средствам, осложнение фармакотерапии. Подобный «дисбактериоз» не просто реальность. Это серьезная клиническая проблема, это основа возникновения госпитальных инфекций со всеми вытекающими отсюда последствиями, поскольку лечить эту патологию очень трудно. Микробиологическая диагностика такого носительства с установлением таксономической принадлежности резистентного микроба — и факультативного, и, на что особо важно обратить внимание, облигатного анаэроба — дает ценную информацию для преодоления и уже существующих, и потенциальных осложнений.

4.4.2. Дисбиотические расстройства

Как подчеркивалось выше, побочное (биологическое) действие антимикробных препаратов проявляется нечасто. У большинства больных, получавших антибиотики, восстановление «микробного баланса» происходит самостоятельно и незаметно для человека. Развитие осложнения зависит от комплекса причин, в которые вхо-

дят и характеристики применяемых антибиотиков, и особенности их использования, и, естественно, состояние больного. В их числе:

1. Спектр действия антимикробного препарата. Существует убеждение, что чем шире спектр противомикробного действия, чем больше он распространяется на облигатно анаэробную микрофлору (т. е. на доминирующую или значительную часть микрофлоры полости рта, кишечника, кожи), тем вероятнее развитие осложнения. Для такой точки зрения есть весомые основания. Наиболее демонстративны в этом отношении процессы, происходящие в кишечнике. Это верно хотя бы потому, что микрофлора кишечного содержимого лучше изучена и так называемые дисбиотические изменения (включая суперинфекции) легче диагностируются. Микрофлора толстого кишечника более чем на 90 % состоит из облигатно анаэробных бактерий. Основные таксономические группы, определяющие «нормальную» (резидентную) микрофлору — бактероиды, эубактерии, анаэробные кокки, бифидобактерии. Их количество на грамм кишечного содержимого составляет от 10^9 до 10^{12} КОЕ. Последнее число, правда, только для бактероидов. Кроме того, ряд микроорганизмов — эшерихии, энтерококки, лактобактерии, клостридии, содержатся в кишечных массах в количестве от 10^5 до 10^7 КОЕ/г. Это хорошо известные данные, многократно подтвержденные и опубликованные. Они упоминаются в данном случае только для того, чтобы обратить внимание на одно важное обстоятельство. Каждый из названных микроорганизмов чувствителен к ряду антибиотиков, спектр действия которых может не совпадать. То есть каждый противомикробный препарат может вырвать из этого микробного сообщества представителей только нескольких видов (родов), сформировать нишу, в которой будет развиваться иной микроб, принадлежащий то ли к этому сообществу, то ли к пришлым (транзиторным) микроорганизмам. Чем шире спектр действия антибиотика, тем выше его потенциал разрушителя микробной совокупности (биоценоза), чем активнее препарат в отношении облигатных анаэробов, тем больше клеток гибнет в результате его действия. Вспомним для примера повреждающий потенциал клиндамицина (7-хлор-7-дезоксиплинкомицина, т. е. антибиотика группы линкозамидов). Это один из самых мощных антибиотических препаратов по действию на облигатно анаэробные бактерии и один из немногих, к которым чувствительны бактероиды, *B. fragilis* в первую очередь. Основное осложнение, которое антибиотик вызывает, — это расстройство кишечника, от легкого до крайне тяжелого, так называемого псевдомембранозного колита, смертельно опасного заболевания (если вовремя не начать антимикробную терапию). Возбудителем осложнения является

Clostridium difficile, тоже облигатный анаэроб, но устойчивый к линкозамидам, клиндамицину в том числе. Развитию осложнения предшествуют серьезные изменения микробного пейзажа кишечника, что представляется закономерным. Сама *C. difficile* из минорного микроорганизма кишечника (не более 10² КОЕ/г кишечного содержимого) становится доминирующим микробом.

Иллюстрацией сказанного ранее могут быть данные табл. 4.10. В ней показано влияние ряда антибиотиков на микроорганизмы, которые традиционно тестируют при исследовании кишечного содержимого «на дисбактериоз». На схеме 4.1 показана последовательность развития кишечной патологии, вызванной *C. difficile*.

Таблица 4.10

Влияние антибиотикотерапии на микроорганизмы, являющиеся показательными при кишечном дисбактериозе

Микроорганизм	Диагностическая значимость	Учитываемые изменения	Антимикробные препараты, наиболее активные по отношению к данному микроорганизму
<i>Bacteroides fragilis</i>	++	↓	Клиндамицин, хлорамфеникол, карбапенемы (имипенем и др.)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	++	↓	Пенициллины (бензилпенициллин, ампициллин, карбенициллин), карбапенемы, хлорамфеникол, клиндамицин, эритромицин*
<i>E. coli</i>	+	↑↓	Ампициллин, хлорамфеникол, тетрациклины, орально вводимые цефалоспорины, карбапенемы
<i>E. coli</i> гемолизующая	+	↑	–
<i>Enterococcus spp.</i>	+	↓	Ампициллин, бензилпенициллин, ванкомицин, линезолид
<i>Lactobacillus spp.</i>	+	↓	Пенициллины, орально вводимые цефалоспорины*, тетрациклины, эритромицин, ванкомицин (кроме <i>L. casei</i>)

(++) — диагностическая значимость высокая; (+) — показатель учитывается; ↓ — количество микробных клеток снижается; ↑ — количество микробных клеток увеличивается.

* Данные вариабельны.

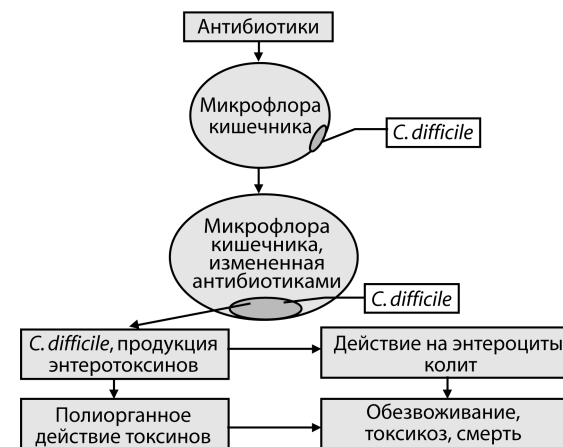


Схема 4.1. Развитие псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile* [13, 36, 48]

2. Фармакокинетика антимикробного препарата. Выше речь шла о спектре действия антибиотика, о его влиянии на возникновение осложнения. Спектр важен, но дело не только в нем. Еще один весьма существенный элемент, радикально влияющий на возможность возникновения побочного действия — это контакт антибиотического вещества с резидентной микрофлорой организма. Этот контакт может быть, а может и не быть, или концентрация антибиотика в месте вегетации «нормальной» микрофлоры может оказаться недостаточной для подавления микроорганизмов. Угроза осложнения в этом случае заметно уменьшается или исчезает вовсе. Если доза антибиотика велика и его вводят перорально, создается реальная угроза развития дисбиотических явлений в ротовой полости и кишечнике. И наоборот, если препарат вводят парентерально, а печень играет ограниченную роль в его выведении (т. е. антибиотик не попадает в просвет кишечника с желчью или концентрация антибиотика в желчи мала), то подавление резидентной микрофлоры кишечника будет лимитировано или отсутствовать вовсе. Исследователи неоднократно ставили вопрос, каково влияние фармакокинетики на изменение «микробного пейзажа» в ротовой полости, носоглотке, на коже, во влагалище, и, конечно, в кишечнике. Найдено, что связь прямая. Чем больше антибиотик проникал в ткани того органа, где вегетирует резидентная микрофлора, тем более выраженными оказывались дисбиотические изменения — и наоборот. Во всяком случае, для ротовой полости, носоглотки, влагалища, кишечника результаты исследований выглядят убедительно.

3. Доза вводимого препарата. Этот аспект тесно примыкает к проблеме фармакокинетики антибиотика, да и сама фармакокинетика во многом зависима от дозы. Естественно, чем больше доза, тем выше концентрация антимикробного препарата во всех тканях (полостях), в которые он проникает, и тем больше вероятность повреждения «нормальной» микрофлоры. Особое место занимает курсовая доза. Селективное воздействие антибиотиков на микрофлору человека существенно выше при длительном курсе лечения. А это означает, что при любом варианте антибиотикотерапии инфекций с использованием больших доз, в первую очередь курсовых, угрозе развития тяжелых форм нарушений биоценоза организма необходимо уделять особое внимание.

4. Способ введения противомикробного препарата в организм. Еще один фактор самым непосредственным образом связанный с фармакокинетикой антибиотика. Смысл этого фактора заключен в том, что при одном пути введения концентрация препарата в месте вегетации резидентной микрофлоры может быть значительной, а при другом — ничтожной. Например, полимиксин, антибиотик аминогликозиды, в значительной степени ванкомицин, введенные перорально, не всасываются из кишечника или сорбируются слизистой оболочкой в ограниченной степени (ванкомицин), при этом их концентрация в кишечнике, в том числе в его дистальных отделах, достигает значительных величин, подавляя резидентную микрофлору, адекватную спектру действия этих препаратов. Наоборот, введенные парентерально и попадая лишь в очень небольших концентрациях в желчь те же аминогликозиды, полимиксины, ванкомицин создают в просвете кишечника очень небольшую концентрацию, не способную влиять на значительную часть микрофлоры, даже чувствительной к этим антибиотикам.

Безусловно, введение антимикробных препаратов внутрь таит в себе большую опасность для резидентной микрофлоры кишечника, чем парентеральное. Однако многое зависит от участия печени в выведении антибиотика, от той концентрации, которая создается в желчи. В этом отношении антибиотики очень различаются. Есть значительная группа антибиотиков, в выведении которых решающую роль играют почки — все пенициллины, большинство цефалоспоринов, аминогликозиды, гликопептиды. Роль печени в их выведении мала и концентрация препаратов в желчи низкая. Иное дело рифампицин, тетрациклины, макролиды, линкозамиды. Хотя почки имеют существенное значение для выведения многих из этих препаратов, элиминация значительной части названных антибиотиков из организма человека осуществляется печенью и, поэтому, их концен-

трация в желчи, а следовательно и в просвете кишечника, достаточна для подавления вегетирующих в нем резидентных видов.

Когда же речь идет о «нормальной» микрофлоре кожи, влагалища, конъюнктивального мешка дисбиотические изменения более вероятны, если антибиотики применяют местно или используют парентеральный путь их введения, поскольку именно в этом случае в слизистой и самой полости концентрация, как правило, выше, чем при оральном введении препаратов.

5. Повторное применение препарата и (или) последующее применение антибиотиков других групп. В данном случае сочетаются такие факторы, как суммарная курсовая доза антимикробного средства и широта спектра противомикробного действия нескольких антибиотиков. Специальные исследования показали, что в большинстве случаев для восстановления «нормальной» микрофлоры носоглотки, кишечника, влагалища необходимы несколько недель или даже несколько месяцев (это зависит и от уже проведенной антимикробной терапии, и от состояния больного, и от иных медицинских пособий). А раз так, то всякое повторное «наслоение» действия антибиотика на резидентную микрофлору, состояние которой не адекватно биоценозу организма человека, может усилить дисбаланс. Впрочем, много зависит от того, какой новый (по спектру действия) антибиотик выбран, каковы его доза и путь введения в организм больного. Возможны варианты, хотя не всегда клиническая ситуация позволяет сделать наиболее безопасный выбор.

6. Состояние больного. Фактор широко декларируемый, не вызывающий сомнений, но достаточно сложный для обсуждения в силу множественности тех причин, которые сами по себе и первично, и вторично могут привести к нарушению микробного биоценоза. Антибиотики, тем более длительно, повторно, в больших дозах назначают только тем больным, у которых патология уже привела к изменению гомеостаза, очень часто, в том числе и микробного статуса. У таких больных может быть иммунная недостаточность, истощение, иная патология, которая требует интенсивной фармакотерапии или других агрессивных пособий и множество других причин, ведущих к нарушению микробного баланса. Антибиотикотерапия в этом случае или ухудшает ситуацию или, наоборот, ситуация помогает антимикробным препаратам негативно воздействовать на резидентную микрофлору. И в том, и в другом варианте дисбиотические явления прогрессируют.

Упоминание о желудочно-кишечных расстройствах при пероральном (и не только) приеме антимикробных препаратов является почти неизменным при анализе их повреждающего действия и пе-

реносимости. Всегда трудно провести грань между прямым токсическим действием антибиотика на кишечник и расстройствами, связанными с изменением микрофлоры. В большинстве случаев это просто невозможно. Длинный перечень публикаций подобного рода лишь отражает пестроту картины и с точки зрения клинических проявлений патологии, и перечня примененных лекарств, и далеко не всегда выполненных или надежных микробиологических исследований кишечного содержимого. Они лишь говорят о том, что дисбиотические явления при антибиотикотерапии — реальность, но клинически не всегда очевидная или не имеющая четко очерченной симптоматики [18, 25–27, 43, 44, 49, 54, 67].

4.4.3. Суперинфекция

Логическим продолжением такой патологии как дисбактериоз, является суперинфекция. В отличие от первой, диагноз суперинфекция возражений ни у кого не вызывает. Его можно встретить в руководствах и справочниках, в отечественных и зарубежных. Не вызывает сомнений эта патология и как результат, и как следствие антибиотикотерапии. Проблема заключается в другом. Что стоит за этим понятием? Что такое суперинфекция? И вот тут-то оказывается, что не все формулировки совпадают, хотя очевидно, что у всех авторов речь идет о вторичном инфекционном процессе. В одном случае говорят о любой инфекции, наложившейся на существующую. Другие считают, что это «заражение теми же самыми микроорганизмами, в то время как первичная инфекция продолжает существовать». Третьи, признавая суперинфекцию реальностью, не расшифровывают, что они имеют в виду. Понять авторов можно и вряд ли договориться на этот счет будет просто.

В плане обсуждаемой проблемы с учетом относительно больших материалов, накопленных мировой медицинской литературой, и без всякой претензии на истину в последней инстанции, в данной публикации под суперинфекцией далее будет подразумеваться инфекционный процесс, отвечающий следующим требованиям:

- 1) осложнение должно иметь очевидную клиническую составляющую;
- 2) осложнение должно быть напрямую связано с предшествующей или продолжающейся антибиотикотерапией;
- 3) возбудителем суперинфекции должен быть микроорганизм, относящийся к резидентной (чаще минорной) или транзитной микрофлоре человека;
- 4) возбудитель осложнения в большинстве случаев должен быть устойчивым к применяемым для лечения больного противомикроб-

ным препаратам (последнее требование не может быть обязательным в силу условности понятий «чувствительный», «резистентный»).

Первое положение означает, что патология имеет конкретные и характерные клинические проявления. Именно они являются главными критериями для диагноза, а микробиологический диагноз носит вспомогательный и подтверждающий характер. Не следует рассматривать осложнение, если оно напрямую не связано с антимикробной терапией (подчеркнем, именно с противомикробной). Диагноз суперинфекции убедителен в том случае, когда в его происхождении ведущую роль играет микроб, вегетирующий у человека и в других ситуациях (без повреждающего фактора и без сдвига в микробной ассоциации человека) существует как комменсал. Очень часто это минорная резидентная микрофлора. Таковыми могут быть также микробы, обычно безболезненно проникающие в слизистые полости, но они не задерживаются (не вегетируют) в них (колонизации не происходит). Суперинфекция — это всегда дисбаланс в «нормальной» микробной популяции (ассоциации), наступающий под селективным воздействием антибиотиков. Чувствительная к антимикробным препаратам микрофлора гибнет, устойчивая получает возможность неограниченно размножаться. Казалось бы это очевидно и легко диагностируемо путем стандартного определения чувствительности. На самом деле это не всегда так, поскольку критерии чувствительности установлены отнюдь не для тех концентраций, которые бывают в том или ином месте вегетации «нормального» для человека микроба (ориентир для принятой оценки чувствительности, -концентрация в крови). Поэтому может гибнуть и «устойчивая» микрофлора, и доминировать «чувствительная». Эти «разночтения» чаще проявляются при оценке чувствительности методом дисков. Метод серийных разведений в этом случае более надежен, хотя тоже далеко не безупречен.

Итак, суперинфекция возникает как результат последовательно развивающихся событий: подавление антибиотиком чувствительной к нему микрофлоры, нарушение микробного баланса (биоценоза), «неконтролируемое» размножение микроорганизма (микроорганизмов), устойчивого к антибиотикам, накопление биомассы микроба, достаточной для болезнетворного воздействия на ткани человека, возникновение и развитие инфекционного процесса. А дальше очевидны три возможных сценария: или организм справляется с инфекцией сам, или осложнение прекращается благодаря своевременным лечебным мероприятиям, или его развитие продолжается, что приводит к необратимым изменениям в тканях, к органопатологии с тяжелейшими последствиями. Реальность последнего хорошо иллюст-

рирует начальный период клинического применения клиндамицина. Тяжелейшее осложнение антибиотикотерапии — псевдомембранозный колит, об этиологии которого изначально ничего не знали, привел к трагическим последствиям и едва не стал причиной запрета антибиотика. Благодаря Н. Larsob и А. Price, доказавших, что смертельное осложнение, возникающее после лечения клиндамицином (и не только им), связано с *Clostridium difficile* (или, точнее, ее токсином), проблема была решена путем подбора тех лечебных препаратов, которые подавляют микроб. Клиндамицин в результате остался среди применяемых в медицине препаратов.

Оценивая суперинфекцию как вариант побочного (биологического) действия антибиотиков, необходимо ответить на ряд очевидных вопросов: какие микробы вызывают осложнения, какие антибиотики приводят к суперинфекции, какова его клиническая составляющая.

Перечень микроорганизмов, возбудителей инфекционного процесса, которые названы как причина суперинфекции, велик: *C. difficile*, *Candida spp.*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *S. maltophilia*, *Aspergillus spp.*, энтерококки и др. Список может быть существенно пополнен. Тем не менее, есть микроорганизмы, которые в случае возникновения осложнения выделяют из биосубстратов часто, и есть такие, которые упоминаются в отдельных случаях. К первым относятся четыре варианта микроорганизмов, названных в начале списка.

Однако такая дифференциация таит в себе определенную неточность. Этиология осложнения — понятие не застывшее. Например, среди дрожжеподобных грибов рода *Candida* все больший вес приобретают *C. glabrata* и *C. krusei*, которые постепенно «вытесняют» из списка доминирующих возбудителей *C. albicans*. Это вполне объяснимо их устойчивостью к азолам (в отличие от *C. albicans*), а именно азольные препараты все более занимают ведущую позицию в терапии микозов. Более того, сегодня уже есть сообщения о суперинфекции, вызванной *C. glabrata* и *C. krusei*, после терапии флюконазолом, т. е. противогрибным средством (триазолом). Та же тенденция отмечена в отношении энтерококковых процессов. Энтерококки, *E. faecalis*, *E. faecium* (последний особенно) известны своей устойчивостью к антибиотикам *in vivo* (в отличие от результатов их тестирования *in vitro*). Их резистентность к пенициллинам, аминогликозидам, а в последнее время к ванкомицину увеличивается. То есть круг антибиотиков, чей лечебный потенциал для терапии энтерококковых инфекций считался главным, драматически сужается. Зато увеличивается опасность суперинфекций, вызванных этими микроорганизмами.

Ответ на второй вопрос, какие антибиотики вызывают суперинфекцию, может быть достаточно прост. Авторы, изучавшие эту проблему, называют практически все антимикробные препараты, за исключением тех, чье применение лимитировано в силу фармакологических, экономических или иных причин. Действительно, в этом перечне пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, хлорамфеникол и др. К этому вопросу целесообразно будет вернуться при рассмотрении отдельных нозологических форм осложнения. Однако антимикробные препараты по своему повреждающему потенциалу и в данном случае не равны. И это вполне закономерно и объяснимо. Вероятность возникновения суперинфекции тем больше, чем чувствительнее «нормальная» (резидентная) доминирующая микрофлора определенного региона человека к применяемому антибиотику. Вот почему осложнение, которое наиболее часто и наиболее демонстративно возникает в ротовой полости и кишечнике, напрямую связано с антимикробными препаратами, подавляющими облигатно анаэробную микрофлору. Вспомним, что доминирующими микроорганизмами толстого кишечника являются бактероиды, эубактерии, анаэробные кокки, бифидобактерии. Их количество колеблется в пределах от 10^9 до 10^{12} КОЕ/г (бактероиды). И это более 90 % всех микроорганизмов, населяющих толстый кишечник. Можно дискутировать на тему, каких больше на один-два порядка, каких меньше, но это не меняет главного: именно эти микроорганизмы определяют микробный «пейзаж» кишечника и, что не менее важно, они различны по чувствительности к антибиотикам. А в результате любая антибиотикотерапия, если только антибиотик попадает в кишечник и он активен в отношении облигатно анаэробных бактерий (так называемых неспорообразующих анаэробов) вырывает из сбалансированной микробной популяции несколько звеньев, создавая условия для развития минорной резидентной или транзитной микрофлоры.

Такие же процессы идут в ротовой полости, желудке, тонком кишечнике, влагалище с той разницей, что доминирующая микрофлора и ее чувствительность к антибиотикам в той или иной степени иные. Отсюда пестрота в перечне препаратов, вызывающих суперинфекцию, и их привязке к осложнениям в отдельных регионах человеческого тела.

Еще одно важное обстоятельство, которое с очевидностью вытекает из сказанного выше — суперинфекция может быть вариантом госпитальной инфекции. Более того, некоторые авторы просто ставят знак равенства между тем и другим. Однако суперинфекция возникает и вне больничных стен, при антибиотикотерапии амбулаторных заболеваний.

Клинические проявления суперинфекции зависят от ряда факторов:

- локализации процесса;
- возбудителя;
- свойств антимикробного препарата, который привел к развитию процесса;
- состояния больного, в том числе нормальной микрофлоры в месте развития суперинфекции;
- генерализации инфекции.

Симптомы осложнения не всегда очевидны, не всегда возможно проследить связь патологии с прешествующей антибиотикотерапией, не всегда просто ответить на вопрос — инфекция ли это или суперинфекция, особенно, если речь идет о патологии кожи, дыхательных путей и женских половых органов. В этой связи наиболее демонстративен процесс, который принято называть псевдомембранозным колитом. Он изначально был клинически очерчен и охарактеризован как осложнение антибиотикотерапии и до сегодняшнего дня наиболее типичен как вторичная патология, отвечающая всем четырем требованиям, приведенным выше. Верно, и в этом случае читатель может столкнуться в литературе с некоторым противоречием, когда любую клиническую форму колита (и легкую, и тяжелую) называют псевдомембранозным колитом без учета реальных морфологических изменений в толстом кишечнике и клинической картины. Когда за основу берут только три обстоятельства: антибиотикотерапию, наличие диареи и вид возбудителя. С точки зрения прогноза и тактики ведения больного более практично различать связанные с антибиотикотерапией псевдомембранозный колит и диарею, вызванные *Clostridium difficile* (хотя, безусловно, второе может быть предшественником первого). И прогноз, и лечение в этом случае разные, а это, в конечном итоге, главное.

Как уже было отмечено выше, *C. difficile* в качестве патогена начала свою историю с вызванного ею тяжелого осложнения терапии клиндамицином (7-хлор-7-дезоксилинкомицином), псевдомембранозного колита [15, 24, 34, 81]. Более 30 % больных с симптомокомплексом этого тяжелого осложнения тогда погибало, пока не был найден метод его терапии.

C. difficile — типичный представитель минорной резидентной микрофлоры человека. Она заселяет кишечник новорожденных и младенцев в течение первых месяцев жизни. Правда, у взрослых микроб находят значительно реже, приблизительно у 15 % обследованных. Его, как правило, очень мало — несколько сотен клеток на грамм кишечного содержимого. Никакой опасности для человека (в этой ситуации) микроб не представляет. Все драматически меня-

ется в результате антибиотикотерапии. *C. difficile* устойчива к значительной части антимикробных препаратов, в том числе к бета-лактамидам, аминогликозидам, макролидам и многим другим. Гибель «нормальной» микрофлоры кишечника, облигатно анаэробных бактерий в первую очередь, создает условия для бурного размножения *C. difficile*. Популяция этого микроба заполняет образовавшуюся нишу. Количество клеток (биомасса) достигает критической величины. И вот тут происходит очень важное событие — продукция токсинов *C. difficile*, обладающих повреждающим действием на энтероциты. Одни исследователи полагают, что образование токсинов присуще определенным штаммам микроба; другие считают, что клостридии начинают образовывать токсины только тогда, когда популяция достигает критической массы. Этих токсинов по меньшей мере два, а, как полагают, возможно и три: токсин А, токсин В и токсин сочетанного действия. Наиболее мощный из них токсин В. Но главное заключается в том, что все они являются энтеротоксинами, вызывая нарушение функции, а затем и проницаемости сосудов кишечника для жидкости и клеток крови, парализуя моторику кишечника. В результате действия токсинов возникают морфологические изменения слизистой оболочки толстого кишечника — от малозаметных (гиперемия, отечность) до значительных (резкий отек, кровоизлияния и, наконец, появление псевдомембран, приподнятых изолированных белесоватых бляшек). По мере развития процесса бляшки сливаются, кровоизлияния увеличиваются. Симптомы заболевания проявляются, прежде всего, жидким стулом, который быстро становится многократным, обильным, с примесью слизи и крови. Одновременно нарастают симптомы токсикоза, обезвоживания, температура повышается до 40 °С. Возбуждение сменяется спутанностью сознания. В крови высокий лейкоцитоз с резким сдвигом влево. В терминальной стадии процесса может произойти перфорация толстой кишки. Гибель больных в этой ситуации достигает 30–40 %. С легкими формами диареи больной, как правило, после отмены антибиотикотерапии справляется сам. Однако если заболевание прогрессирует, если развивается псевдомембранозный колит, необходимо лечение препаратами, к которым *C. difficile* чувствительна, а их фактически только два — ванкомицин и метронидазол (естественно, что антибиотикотерапия не отменяет весь комплекс реанимационных мероприятий и оперативного пособия, если они необходимы). В этой связи возникает закономерный вопрос, лечение какими антибиотиками приводит к поражению толстого кишечника, вызванного *C. difficile*. Прежде всего, необходимо еще раз обратить внимание на некоторые терминологические тонкости. Как отмечено выше, одни авторы

склонны называть псевдомембранозным колитом любую клиническую форму осложнения, возбудителем которого является *C. difficile*. Другие делят его на постантибиотическую диарею и псевдомембранозный колит, соглашаясь, что первая может перейти во вторую форму осложнения. Антибиотический колит возникает часто и в ответ на лечение очень многими антибиотиками, включая пенициллины, цефалоспорины, линкозамиды, макролиды, сульфаниламиды, фторхинолоны и др. А вот тяжелая форма поражения та, что точно отражает клинико-морфологический диагноз, псевдомембранозный колит, часто проявляется при лечении линкозамидами, клиндамицином прежде всего, цефалоспоридами и пенициллинами широкого спектра действия (ампициллин, амоксициллин). Верно в «черном» списке есть и другие антимикробные препараты, даже метронидазол. Но они осложнение вызывают очень редко.

Есть ряд условий, не абсолютных, не строго обязательных, но которые несомненно способствуют развитию тяжелой формы осложнения.

1. Спектр действия антибиотика. Чем он шире, чем больше он включает видов (родов) бактерий, в первую очередь облигатно анаэробных (бактероиды, зубактерии, анаэробные кокки, бифидобактерии), тем больше вероятность развития осложнения, причем в наиболее тяжелой форме. Ранее уже подчеркивался повреждающий потенциал клиндамицина. Аналогичная ситуация сложилась с фторхинолонами. Первые антибиотики этой группы (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.), к которым анаэробы природно резистентны, редко вызывали колит, вызванный *C. difficile*. Ситуация стала меняться с внедрением в клиническую практику фторхинолонов, чей спектр действия, пусть ограниченно, но включает неспорообразующие облигатно анаэробные бактерии. Хотя история их применения еще невелика, тем не менее опасность возникновения осложнения, в этиологии которого *C. difficile* играет основную роль, заметно возросла. Об этом говорит серия соответствующих публикаций. Прогнозируется, что по мере расширения практики применения широкоспектральных фторхинолонов (и не только их), активных в отношении облигатных анаэробов, рост числа кишечных осложнений, в том числе псевдомембранозного колита, весьма вероятен. Сегодня для практики речь реально идет о тровафлоксацине, моксифлоксацине, гатифлоксацине. Но есть и ряд еще более активных соединений данной группы, вопрос о клинической значимости которых решается.

2. Интенсивность применения антибиотиков. Чем больше используют тот или иной препарат или группу препаратов, подавляющих резидентную микрофлору человека, тем чаще возникает

псевдомембранозный колит. Пока в мире клиндамицин широко использовали для терапии инфекций, антибиотик был наиболее частой причиной псевдомембранозного колита. Когда в США по тем же показаниям стали применять цефалоспорины они по числу осложнений (антибиотический колит) оттеснили линкозамид на второе место.

3. Путь введения антибиотика. Пероральное введение более опасно, чем парентеральное (внутривенное и внутримышечное). Это было убедительно продемонстрировано практикой назначения клиндамицина еще в 1970-е годы. При оральном его введении большим колит возникал в 4–6 раз чаще, чем при парентеральном.

4. Доза антибиотика. Строгой зависимости между дозой антибиотика с одной стороны и частотой и тяжестью развития псевдомембранозного колита и антибиотического колита нет. Есть тенденция — чем доза больше, тем вероятнее осложнение. Однако его наблюдали и после 1–2 приемов (т. е. около 1 г антибиотика) и через несколько дней и даже недель после прекращения терапии при условии, что курсовая доза была существенной. Но, тем не менее, по опыту применения клиндамицина можно сказать, что симптомы псевдомембранозного колита наблюдали чаще в промежутки между 4 и 10 днями курса, т. е. когда доза препарата не превышала, но и не была меньше 8–10 г. При всей многовариантности, видимо, эти курсовые дозы и эти сроки появления симптомов осложнения наиболее реальны.

В этиологии суперинфекции, как следствия антибиотикотерапии, особое место занимают грибы [2, 27, 37, 44, 67, 82]. Исторически, одно из первых осложнений, с которым столкнулись при введении бензилпенициллина, а несколько позже других антибиотиков, особенно часто хлортетрациклина (т. е. первого тетрациклинового антибиотика, внедренного в клиническую практику еще в 1948 г.) была молочница или, говоря современным языком, острый кандидоз полости рта.

Среди возбудителей осложнений антимикробной терапии фигурируют многие грибы разных родов. Это особенно подчеркивалось в литературе первых десятилетий «антибиотической эры». Сегодня, однако, трудно связать с антибиотикотерапией патологию, вызванную аспергиллами, пенициллами, криптококками и некоторыми другими грибами. Хотя можно допустить, что в комплексе условий и причин, приводящих к возникновению подобных микозов, антибиотика, особенно если их применяют в больших дозах, длительно, способны внести свою лепту.

Что несомненно является осложнением антибиотикотерапии, что доказано и что сегодня остается серьезной клинической пробле-

мой, это кандидоз, т. е. суперинфекция, вызванная дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Кандидоз, как осложнение, полностью укладывается в те четыре критерия, приведенных выше, которые определяют диагноз суперинфекции. Он наглядно связан с антибиотикотерапией; *Candida spp.* — обитатель человеческого организма, микроорганизм устойчив к подавляющему большинству наиболее применяемых антибиотиков (ко всем противобактериальным препаратам), кандидоз имеет четкую, хорошо известную врачам и диагностируемую клиническую картину.

Существует более 150 видов грибов рода *Candida*. Но суперинфекцию вызывает ограниченная их группа: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, иногда некоторые другие виды. В подавляющем большинстве случаев кандидоза выделяют *C. albicans*. Но, как уже было отмечено выше, постепенно растет число заболеваний, вызванных другими видами, особенно теми, которые частично или полностью устойчивыми к наиболее популярным противогрибным препаратам — *C. glabrata* и *C. krusei*.

Суперинфекция возникает обычно там, где грибы являются представителями «нормальной» микрофлоры — слизистая оболочка полости рта, желудочно-кишечного тракта, половых органов здоровых женщин. Дрожжеподобные грибы принадлежат к резидентной микрофлоре, их обнаруживают у 50 % людей, но количество клеток в месте их обитания небольшое. В содержимом толстого кишечника их не более 10^2 – 10^4 КОЕ/г, в мазках со слизистой полости рта и влагалища — единичные клетки. В количественном отношении популяция дрожжеподобных грибов не идет в сравнение с представителями неспорообразующей облигатно анаэробной микрофлорой полости рта и кишечника и даже факультативно анаэробной микрофлоры в любом месте ее естественного обитания. Поэтому подавление резидентных бактерий, в том числе и чаще всего, в результате противобактериальной терапии, создает условия для интенсивного размножения грибов. Чем шире спектр противобактериального действия антибиотика, тем вероятнее развитие кандидоза. К числу таких препаратов относятся тетрациклины, хлорамфеникол (левомицетин), пенициллины широкого спектра действия, цефалоспорины, метронидазол. Пиперациллин в сочетании с тазобактамом также придают значение, как особо активным по действию на анаэробы. Но осложнение известно и при антибиотикотерапии узкоспектральными антимикробными средствами и даже противогрибными препаратами. Естественно в последнем случае преимущественно размножаются те виды дрожжеподобных грибов, которые устойчивы

к данному антимикотическому средству. Впрочем, такие осложнения пока редки.

Антибиотикотерапия не является единственной причиной кандидоза. Более того, как правило осложнение возникает у тяжелых больных, которые наряду с антибиотиками получают другую фармакотерапию, способствующую развитию процесса: глюкокортикоиды, цитостатики. Осложнение часто развивается при тех состояниях, которые ведут к иммунодефициту — при тяжелых оперативных пособиях, в случае длительного дренирования полостей человеческого тела, при обширных ожогах и тяжелой травме. Но это ни в коей мере не исключает роли антибактериальной терапии в развитии кандидоза, как суперинфекции.

Клинические формы суперинфекции, вызванной дрожжеподобными грибами, разнообразны. Изначально процесс возникает в месте естественной вегетации микроба. В ротовой полости развивается острый атрофический кандидоз. Некоторые авторы считают, что процесс можно рассматривать как молочницу (острый псевдомембранозный кандидоз). Воспаление проявляется в виде гиперемии, отека слизистой и языка, появления белых или желтоватых налетов. В дальнейшем образуются множественные эрозии. Процесс распространяется на слизистую глотки, гортани, пищевода. Он часто сопровождается хейлитом.

Вагинит, вульвит, вульвовагинит относятся к числу наиболее частых проявлений кандидоза женской половой сферы, одной из главных причин которого является антибиотикотерапия. Осложнение может распространяться на другие ткани, и тогда возникают кандидозный бартолинит, цервицит, кольпит с переходом процесса на мочевыводящие пути. Патология характеризуется отеком и гиперемией слизистой, обильными сливкообразными или творожистыми выделениями, позже — появлением налетов, эрозий, язвочек. Больных беспокоит зуд, боли, ухудшение самочувствия, снижение либидо, дизурические расстройства. Распространение осложнения на кожу промежности сопровождается зудом, болезненностью, мацерацией, мокнутием.

Кандидоз половых органов, как осложнение антибиотикотерапии, может возникнуть и у мужчин. Воспалется кожа головки полового члена и внутреннего листка крайней плоти (баланит, баланопостит). Процесс характеризуется зудом, отеком, мацерацией, гнойным отделяемым. Присоединение бактериальной микрофлоры резко отягчает течение осложнения и может привести к глубокой деструкции тканей.

Современные методы терапии кандидоза позволяют в подавляющем большинстве случаев купировать это осложнение. Но при одном непременном условии — процесс не должен быть запущенным, а главное — не перейти в фазу генерализации, не стать диссеминированным, не привести к сепсису. Наличие локального очага грибной инфекции наряду с другими отягчающими факторами и фармакологического и не фармакологического характера, названными выше, способствуют переходу суперинфекции в свою терминальную и крайне опасную стадию генерализованного процесса. Фунгемия нередко осложняет антибиотикотерапию широкого спектра противобактериальными препаратами. Но при наличии отягчающих обстоятельств, прежде всего, стабильного, развивающегося локального микотического процесса у ослабленных больных фунгемия приводит к диссеминации гнойных очагов и сепсису. Традиционно эту драматическую ситуацию связывали с *C. albicans*. Сегодня приходится говорить о септических процессах, вызванных другими видами дрожжеподобных грибов, особенно *C. glabrata* и *C. krusei*, которые являются проблемными не только в связи со второй устойчивостью к противогрибным препаратам, но и первичной (конститутивной) резистентностью ко многим из них.

Фунгемия и бактериемия, возникающие на фоне антибиотикотерапии и не связанные с тем возбудителем, из-за которого применяют тот или иной антибиотик, — явление, все чаще привлекающее внимание микробиологов и клиницистов. Антибиотики как бы индуцируют переход микроба из мест его вегетации в кровяное русло. Достаточно трудно объяснить это только подавлением одной микрофлоры и интенсивным развитием другой, той самой, которую находят затем в крови. Хотя этот фактор может иметь серьезное значение. Четкого представления о том, когда и как происходит прорыв «нормальной» микрофлоры в кровь, нет (если речь не идет об очевидной патологии, тут можно предположить механизм этого явления с большой степенью вероятности). Нет и достаточного представления о патогенетических механизмах, которые запускают антимикробные препараты. А то, что такое действие есть, сомнений не вызывает. Имеют ли фунгемия и бактериемия, индуцированные антибиотиками, клинический смысл, возможен ли переход процесса в сепсис? На этот вопрос тоже пока нет четкого ответа, хотя допустить такое осложнение при наличии всего комплекса условий, особенно при тяжелой патологии, можно. Фундамент решения проблемы — это, вероятно, объективное и, главное, доступное иммунологическое тестирование больного, оценка его иммунного статуса. При всех несомненных и впечатляющих успехах иммунологии до этого пока далеко.

4.4.4. Реакция Яриша — Герксгеймера

Реакция Яриша — Герксгеймера (в некоторых работах она называется реакцией Герксгеймера или Лукашевича — Герксгеймера) один из вариантов 3-го типа повреждающего действия антибиотиков. Суть его — развитие у больного токсикокоза в результате лизиса бактерий под действием антибиотика [1].

Это осложнение хорошо известно более ста лет венерологам, которые столкнулись с ним при терапии сифилиса препаратами мышьяка еще в конце XIX столетия. Авторы, немецкий и австрийский сифилидологи, впервые описавшие клинику осложнения, и дали имя реакции. Когда спустя пол столетия вместо мышьяковистых соединений стали использовать для лечения сифилиса бензилпенициллин, а затем его дериваты, оказалось, что и эта группа химиотерапевтических средств способна вызвать симптомокомплекс реакции Яриша — Герксгеймера. Осложнение случается достаточно часто: почти у половины больных с первичным сифилисом, более чем у 80 % больных с вторичным сифилисом и относительно часто даже при латентной форме заболевания. Полагают, что оно возникает тем чаще, чем больше клеток бледной трепонемы вегетирует в крови и чем больше клеточных структур (липопротеидов) попадает в кровоток при лизисе микроба в результате бактерицидного действия антибиотика (или иного антимикробного средства).

Осложнение, как правило, протекает относительно легко. Через 2–6 ч после введения лекарства повышается температура до 38 °С, появляются тахикардия, умеренная одышка, озноб, головная боль; могут развиваться миалгия и артралгия. Через 12–24 ч симптомы стихают. Главное — осложнение не требует отмены антибиотикотерапии и проведения лечебных мероприятий. В клинически худшем случае достаточно дать больному какой-либо препарат из группы НПВЛС (например, аспирин).

Однако внимание к реакции Яриша — Герксгеймера резко возросло с внедрением в клиническую практику терапии антибиотиками таких тяжелых заболеваний, как брюшной тиф и боррелиозы (эпидемический возвратный тиф и болезнь Лайма). Реакция на введение антибиотиков таких больных в значительной части наблюдений была иной, чем при лечении сифилиса, несравненно более тяжелой. В 1950–1960-х годах хлорамфеникол (левомицетин) широко назначали больным с сальмонеллезом, в том числе брюшным тифом (впрочем, не только при этих инфекциях). И именно при лечении брюшного тифа хлорамфениколом наиболее часто наблюдали развитие тяжелой сосудистой патологии, коллапса, с резким снижением кровяного давления, сердечной недостаточностью, спутанностью

и потерей сознания, а при отсутствии срочных реанимационных мероприятий — смертью больного. Впрочем, осложнение могло протекать и в менее тяжелой форме. Его механизм был таким же, что и при антибиотикотерапии сифилиса — гибель микробных клеток, выброс в кровь токсичных продуктов, резкое повышение содержания в крови цитокинов (фактора некроза опухоли, С-реактивного белка, интерлейкинов) и развитие симптомокомплекса, который по аналогии происхождения назвали реакцией Яриша — Герксгеймера. Позже, когда применение хлорамфеникола в силу его гематотоксичности ограничили, такое же осложнение наблюдали при назначении больным брюшным тифом ампициллина, но оно развивалось значительно реже.

Клинически сходные варианты побочного действия, т. е. его тяжелые формы, наблюдали при лечении антибиотиками боррелиозов. При эпидемическом возвратном тифе реакция Яриша — Герксгеймера развивалась на введение тетрациклинов, хлорамфеникола, эритромицина. Она могла быть достаточно легкой (повышение температуры тела, головная боль, миалгия, тахикардия, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз) или очень тяжелой с развитием гипертермии, спутанностью и потерей сознания, коллапсом. При легких формах осложнения было достаточно проведения симптоматической терапии, при тяжелых спасти больного могли только реанимационные мероприятия, направленные в первую очередь на детоксикацию, стабилизацию кровяного давления, восстановление деятельности сердца.

Аналогичные осложнения описаны при клещевых формах боррелиоза, в первую очередь при антибиотикотерапии болезни Лайма. Реакция развивалась после введения доксицилина, амоксициллина, эритромицина и его производных, цефуроксима. Есть наблюдения возникновения осложнения при эндемическом возвратном тифе в случае введения больным тетрациклина, эритромицина, ампициллина.

Таким образом, реакция Яриша — Герксгеймера — это токсикоз, который развивается у больных в результате действия антибиотиков и других антимикробных средств на определенные группы бактерий, что приводит к лизису клеток и выбросу в кровь токсичных метаболитов. Поскольку чувствительность организма человека к токсинам бактерий различна и интенсивность реакции напрямую зависит от числа гибнущих под действием антибиотика клеток, течение осложнения варьирует от относительно легкой формы до крайне тяжелой, требующей реанимационных мероприятий. Наибольшее внимания заслуживают больные с брюшным и эпидемическим

возвратным тифом и болезнью Лайма при назначении им антибиотикотерапии. Развитие осложнения не зависит от пола и возраста пациента, сопутствующей фармакотерапии или иных причин. Хотя, естественно, тяжесть состояния больного может повлиять на исход осложнения, с которым не всегда удается справиться. Ниже представлены антимикробные препараты и те микроорганизмы, действие на которые приводит к возникновению реакции Яриша — Герксгеймера (табл. 4.11).

Таблица 4.11

Реакция Яриша — Герксгеймера на введение противомикробных препаратов

Возбудитель заболевания (патология)	Антимикробный препарат
<i>Treponema pallidum</i> (сифилис)	Бензилпенициллин, бензатинбензилпенициллин, доксициклин, цефтриаксон
<i>Salmonella typhi</i> (брюшной тиф)	Хлорамфеникол (левомицетин), ампициллин
<i>Borrelia recurrentis</i> (возвратный тиф)	Тетрациклины, хлорамфеникол, эритромицин
<i>Borrelia burgdorferi</i> (болезнь Лайма)	Доксициклин, амоксициллин, эритромицин, цефтриаксон
<i>Leptospira spp.</i> (лептоспироз)	Бензилпенициллин, ампициллин, амоксициллин, эритромицин
<i>Trunаносомы</i> (сонная болезнь)	Мышьяковистые препараты
<i>Brucella spp.</i> (бруцеллез)	Хлорамфеникол (левомицетин)

Необходимо упомянуть еще один вариант биологического повреждающего действия. Строго говоря, это особый вид побочного эффекта, но вполне адекватный традиционному понятию повреждающего действия. О нем говорят и достаточно часто. Речь идет о формировании в организме больного очага полирезистентной к антибиотикам популяции микроорганизма (микроорганизмов), об образовании источника диссеминации устойчивых микроорганизмов — возбудителей госпитальной инфекции, инфекций в целом [15, 20, 25, 29, 31, 53]. Это не является очевидным вариантом повреждающего действия на организм пациента, тем не менее, сформулированные выше критерии биологического действия в данном случае вполне приложимы: устойчивые микроорганизмы принадлежат к резидентной или транзитной микрофлоре человека, они способны вызвать или уже вызвали инфекцию (и не только у данного больного), они устойчивы, причем без оговорок.

На самом деле, причисляя этот феномен к повреждающему действию, прежде всего, следует иметь в виду практическую значимость проблемы. Формирование источника резистентных микроорганизмов — это драматическая ситуация и для пациента, и для больных,

с которыми он контактирует, особенно в стационарах (госпитальные инфекции), и для стационаров, поскольку распространение устойчивых микроорганизмов — это создание ситуации, чисто клинической, ведущей к огромным трудозатратам и денежным расходам. Об этом варианте повреждающего действия надо помнить, бороться с ним, уметь его диагностировать. Он тесно связано с дисбактериозом, и с суперинфекцией, и с тем, что определяет эпидемиологию устойчивости; это, как уже подчеркнуто, важная составляющая часть «госпитализма».

Осложнение опасно тем, что возникает очаг микроорганизмов, резистентных не только к использованному препарату. Селекция устойчивых клеток приводит к преимущественному размножению микроорганизмов, резистентность которых изначально не выявлялась и является наиболее глубокой, труднопреодолимой. Литература изобилует такими наблюдениями. Терапия пиперациллином с тазобактамом способствовала появлению энтерококков, устойчивых к ванкомицину, лечение тигециклином способствовала росту числа устойчивых к тетрациклину клебсиелл и энтеробактеров. Применение ампициллина с клавулановой кислотой — к росту числа (метициллинрезистентных) стафилококков и стафилококков, способных к гиперпродукции бета-лактамаз.

При отсутствии надлежащего микробиологического контроля и динамичного (перманентного) эпидемиологического анализа данного осложнения антибиотикотерапии, оно может привести к крайне неблагоприятным последствиям. Уместен вопрос, насколько широко и системно подобный анализ ведется в отечественных лечебных учреждениях. На него автор попытался частично дать ответ в разделах, посвященных вопросам чувствительности (резистентности) микроорганизмов к антибиотикам и ошибкам и просчетам в антибиотикотерапии.

Литература

1. Аргер Г. Профилактика и лечение бактериальных инфекций / Г. Арчер, Р. Польк // Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. — Кн. 3 / под ред. Э. Фаучи и др. — М. : Практика, 2005. — С. 1039–1956.
2. Бартлетт Д. Антимикробная терапия / Д. Бартлетт. — М. : Практика, 2007. — 440 с.
3. Зборовский А. Б. Осложнения фармакотерапии / А. Б. Зборовский, И. Н. Тюренков. — М. : Медицина, 2003. — 543 с.
4. Змушко Е. И. Медикаментозные осложнения / Е. И. Змушко, Е. С. Белозеров. — СПб. : Питер, 2001. — 425 с.
5. Лопатин А. С. Лекарственный анафилактический шок / А. С. Лопатин. — М. : Медицина, 1983. — 160 с.

6. Остен К. Аллергические реакции немедленного типа / К. Остен // Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. — Кн. 5. / под ред. Э. Фаучи и др. — М. : Практика, 2005. — С. 2240–2252.

7. Поляк М. С. Особенности применения антибиотиков у детей / М. С. Поляк // Антибиотики и химиотерапия. — 1990. — Т. 35, № 3. — С. 38–42.

8. Сэнфорд Д. Антимикробная терапия / Д. Сэнфорд, Д. Гилберт, Д. Гербердинг, М. Сэнде. — М. : Практика, 1996. — 219 с.

9. Яковлев С. В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций / С. В. Яковлев. — М. : Ньюдиамед, 1996. — 120 с.

10. Arata J. Photosensitivity Reactions Caused by Lomefloxacin Hydrochloride: A Multicenter Survey / J. Arata, T. Horio, R. Soejima, K. Ohara // Antimicrob. Agents Chemother. — 1998. — Vol. 42, № 12. — P. 3141–3145.

11. Astahova A. V. Antifungal agents. In Side Effects of Drugs Annual 10 / A. V. Astahova; ed. M. Dukes. — 1986. — P. 248–253.

12. Bishop E. Good Clinical Outcomes but High Rates of Adverse Reactions during Linezolid Therapy for Serious Infections: a Proposed Protocol for Monitoring Therapy in Complex Patients / E. Bishop, S. Melvani, B. Howden [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 4. — P. 1599–1602.

13. Bouza E. Antimicrobial Therapy of Clostridium difficile — Associated Diarrhea / E. Bouza, A. Burillo, P. Munoz // Med. Clin. N. Am. — 2006. — Vol. 90, № 6. — P. 1141–1163.

14. Breedt J. Safety and Efficacy of Tigecycline in Treatment of Skin and Skin Structure Infections: Results of a Double-Blind Phase 3 Comparison Study with Vancomycin-Aztreonam / J. Breedt, J. Teras, J. Gardovskis [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 11. — P. 4658–4666.

15. Carmeli Y. Clinical Isolation and Resistance Pattern of and Superinfection with 10 Nosocomial Pathogens after Treatment with Ceftriaxone versus Ampicillin-Sulbactam / Y. Carmeli, J. Castro, G. Eliopoulos, M. Samore // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45, № 1. — P. 275–279.

16. Cascio A. No Findings of Dental Defects in Children Treated with Minocycline / A. Cascio, C. Liberto, M. D'Angelo [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 7. — P. 2739–2741.

17. Chien S. Double-Blind Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of Multiple Oral Once-Daily 750 Milligram and 1-Gram Doses of Levofloxacin in Healthy Volunteers / S. Chien, F. Wong, C. Fowler [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1998. — Vol. 42, № 4. — P. 885–888.

18. Citron D. In vitro Activities of Romoplanin, Teicoplanin, Vancomycin, Linezolid, Bacitracin and Four Other Antimicrobials against Intestinal Anaerobic Bacteria / D. Citron, K. Merriam, K. Tyrrell [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 7. — P. 2334–2338.

19. Courtney R. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Oral Posaconazole Administered in Single and Multiple Doses in Healthy Adult / R. Courtney, S. Pai, M. Laughlin [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 9. — P. 2788–2795.

20. Cremieux A. Emergence of Resistance in Normal Human Aerobic Commensal Flora during Telithromycin and Amoxicillin-Clavulanic Acid Treat-

ments / A. Cremieux, C. Muller-Serieys, X. Panhard [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 6. — P. 2030–2035.

21. *Cunha B.* New Uses for Older Antibiotics: Nitrofurantoin, Amikacin, Colistin, Polymyxin B, Doxycycline, and Minocycline Revisted / B. Cunha // Med. Clin. N. Am. — 2006. — Vol. 90, № 6. — P. 1089–1107.

22. *Cunha B.* Antibiotic Selection in the Penicillin-Allergic Patient / B. Cunha // Med. Clin. N. Am. — 2006. — Vol. 90, № 6. — P. 1257–1264.

23. *Drusano G.* Back to the Future: Using Aminoglycoside Again and How to Dose Them Optimally / G. Drusano, P. Ambrose, S. Bhavnani [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 45, № 6. — P. 753–760.

24. *Dhalla I.* Are Broad-Spectrum Fluoroquinolones More Likely to Cause Clostridium difficile-Associated Disease? / I. Dhalla, M. Mamdani, A. Simor [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 9. — P. 3216–3219.

25. *DiNubile M.* Acquisition of Resistant Bowel Flora during a Double-Blind Randomized Clinical Trial of Ertapenem versus Piperacillin-Tazobactam Therapy for Intraabdominal Infections / M. DiNubile, J. Chow, V. Satishchandran [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 8. — P. 3217–3221.

26. *Edlund C.* Effect on the human normal flora of oral antibiotics for treatment urinary tract infections / C. Edlund, E. Nord // J. Antimicrob. Chemother. — 2000. — Vol. 46, S. 1. — P. 41–48.

27. *File R.* Double-Blind, Randomized Study of Efficacy and Safety of Oral Pharmacokinetically Enhanced Amoxicillin-Clavulanate (2000/125 Milligrams) versus Those of Amoxicillin-Clavulanate (875/125 Milligrams), Both Given Twice Daily for 7 Days, in Treatment of Bacterial Community-Acquired Pneumonia in Adults / R. File, H. Lode, H. Kurz [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 9. — P. 3323–3331.

28. *Finch R.* Randomized Controlled Trial of Sequential Intravenous (i.v.) and Oral Moxifloxacin Compared with Sequential i.v. and Oral Co-Amoxiclav with or without Claritromycin in Patients with Community-Acquired Pneumoniae / R. Finch, D. Schurmann, O. Collins [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 6. — P. 1746–1754.

29. *Garcia-Calvo G.* Effect of Single Oral Doses of Gemifloxacin (320 Milligrams) versus Trovafloxacin (200 Milligrams) on Fecal Flora in Healthy Volunteers / G. Garcia-Calvo, A. Molleja, M. Gimenez [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45, № 2. — P. 608–611.

30. *Gerson S.* Hematologic Effect of Linezolid Summary of Clinical Experience / S. Gerson, S. Kaplan, J. Bruss [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 8. — P. 2723–2726.

31. *Guillemot D.* Amoxicillin-Clavulanat Therapy Increase Childhood Nasal Colonization by Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Strain Producing High Levels of Penicillinase / D. Guillemot, S. Bonacorsi, J. Blanchard [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 12. — P. 4618–4632.

32. *Hafner R.* Tolerance and Pharmacokinetic Interactions of Rifabutin and Azithromycin / R. Hafner, J. Bethel, H. Standiford [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45, № 5. — P. 1572–1577.

33. *Harousseau J.* Itraconazole Oral Solution for Primary Prophylaxis of Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancy and Profound Neutropenia: a Randomized, Double-Blind, Double-Placebo, Multicenter Trial Comparing Itraconazole and Amphotericin B / J. Harousseau, A. Dekker, A. Stamatoullas-Bactard [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 7. — P. 1887–1893.

34. *Hecht D.* In vitro Activities of 15 Antimicrobial Agents against 110 Toxicogenic Clostridium difficile Clinical Isolates Collected from 1983 to 2004 / D. Hecht, M. Galang, S. Sambol [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 8. — P. 2716–2719.

35. *Kaplowitz N.* Drug-Induced Liver Injury / N. Kaplowitz // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 38, S. 2. — Vol. 44–48.

36. *Lell B.* Clindamycin as an Antimalarial Drug: Review of Clinical Trials / B. Lell, P. Kremsner // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 8. — P. 2315–2320.

37. *Lin M.* Prior Antimicrobial Therapy and Risk for Hospital-Acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* Fungemia: a Case-Case-Control Study / M. Lin, Y. Carmeli, J. Zumsteg [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 11. — P. 4555–4560.

38. *Luke D.* Safety, Toleration, and Pharmacokinetics of Intravenous Aziyromycin / D. Luke, G. Foulds, S. Cohen, B. Levy // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 11. — P. 2577–2581.

39. *Midtvedt T.* Pinicillins, cephalosporins and tetracyclines. In Side Effects of Drugs Annual 10 / T. Midtvedt; M.ed.M.Dukes. — 1986. — P. 234–240.

40. *Midtvedt T.* Miscellaneous antibiotics. In Side Effects of Drugs Annual 10 / T. Midtvedt; ed. M. Dukes. — 1986. — P. 241–247.

41. *Mingeot-Leclercq M.* Aminoglycosides: Nephrotoxicity / M. Mingeot-Leclercq, P. Tulkens // Antimicrob. Agents Chemother. — 1999. — Vol. 43, № 5. — P. 1003–1012.

42. *Mulheran M.* Absence of Cochleotoxicity Measured by Standard and High-Frequency Pure Tone Audiometry in a Trial of Once versus Three-Times Daily Tobramycin in Cystic Fibrosis Patients / M. Mulheran, P. Hyman-Taylor, K. Tan [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 7. — P. 2293–2299.

43. *Nord C.* Effect of Tigecycline on Normal Oropharyngeal and Intestinal Microflora / C. Nord, E. Sillerstrom, E. Wahlund // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 10. — P. 3375–3380.

44. *Norinder B.* Microflora Changes with Norfloxacin and Pivmecillinam in Women with Recurrent Urinary Tract Infection / B. Norinder, R. Norrby, A. Palmgren [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 4, 1528–1530.

45. *Norrby S.* Side Effects of Cephalosporins / S. Norrby // Drugs. — 1987. — Vol. 34, S. 2. — P. 105–120.

46. *Ohtani H.* Comparative Pharmacodynamic Analysis of Q-T Interval Prolongation Induced by Macrolides Clarithromycin, Roxithromycin, and Azithromycin in Rat / H. Ohtani, C. Taninika, E. Hanada [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 10. — P. 2630–2637.

47. Ouderkirk J. Polymyxin B Nephrotoxicity and Efficacy against Nosocomial Infections Caused by Multiresistant Gram-Negative Bacteria / J. Ouderkirk, J. Nord, G. Turett, J. Kislak // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 8. — P. 2659–2662.
48. Owens R. Antimicrobial-Associated Risk Factors for *Clostridium difficile* Infection / R. Owens, C. Donskey, R. Gaynes [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 46, S.1. — P. 19–31.
49. Pletz M. Ertapenem Pharmacokinetics and Impact on Intestinal Microflora in Comparison to Those of Ceftriaxone, after Multiple Dosing in Male and Female Volunteers / M. Pletz, M. Rau, J. Bulitta [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48, № 10. — P. 3765–3772.
50. Plouffe J. Clinical Efficacy of Intravenous followed by Oral Azithromycin Monotherapy in Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumoniae / J. Plouffe, D. Schwartz, A. Kolokathis [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2000. — Vol. 44, № 7. — P. 1796–1802.
51. Prins J. Validation and Nephrotoxicity of a Simplified Once-Daily Aminoglycoside Dosing Schedule and Guidelines for Monitoring Therapy / J. Prins, G. Weverling, K. Block [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40, № 11. — P. 2494–2499.
52. Purkins L. Pharmacokinetics and Safety of Voriconazole following Intravenous-to Oral-Dose Escalation Regimens / L. Purkins, N. Wood, P. Ghahramani [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46, № 8. — P. 2546–2553
53. Ready D. Effect of Amoxicillin Use on Oral Microbiota in Young Children / D. Ready, H. Lancaster, F. Qureshi [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48, № 8. — P. 2883–2887.
54. Roord J. Prospective Open Randomized Study Comparing Efficacies and Safeties of 3-Day Course of Azithromycin and a 10-Day Course of Erythromycin in Children with Community-Acquired Acute Lower Respiratory Tract Infections / J. Roord, B. Wolf, M. Goossens, J. Kimpen // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40, № 12. — P. 2765–2768.
55. Rougier F. Aminoglycoside Nephrotoxicity Modeling, Simulation, and Control / F. Rougier, D. Claude, M. Maurin [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 3. — P. 1010–1016.
56. Rubinstein E. Worldwide Assessment of Linezolid's Clinical Safety and Tolerability: Comparator-Controlled Phase III Studies / E. Rubinstein, R. Isturiz, H. Standiford [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 6. — P. 1824–1831.
57. Ruslami R. Pharmacokinetics and Tolerability of Higher Rifampin Dose versus the Standard Dose in Pulmonary Tuberculosis Patients / R. Ruslami, H. Nijland, B. Alisjahbana [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, № 7. — P. 2546–2551.
58. Sato R. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship of Arbekacin for Treatment of Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* / R. Sato, Y. Tanigawara, M. Kaku [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50, № 11. — P. 3763–3769.
59. Seibel N. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Micafungin (FK463) in Febrile Neutropenic Pediatric Patients / N. Seibel, C. Schwartz, A. Arietta [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, № 8. — P. 3317–3324.
60. Shaw J. Pharmacokinetics, Serum Inhibitory and Bactericidal Activity, and Safety of Telavancin in Healthy Subjects / J. Shaw, J. Seroogy, K. Kaniga [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, № 1. — P. 195–201.
61. Shehab N. Emergency Department Visits for Antibiotic-Associated Adverse Events / N. Shehab, P. Patel, A. Srinivasan, D. Budnitz // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 47, № 6. — P. 735–743.
62. Siami G. Clinafloxacin versus Piperacillin-Tazobactam in Treatment of Patients with Severe Skin and Soft Tissue Infections / G. Siami, N. Christou, I. Eiseman [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45, № 2. — P. 525–531.
63. Singer C. Once-Daily Aminoglycoside Therapy: Potential Ototoxicity / C. Singer, C. Smith, D. Krieff // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40, № 9. — P. 2209–2211.
64. Soriano A. Comparative Study of the Effects of Pyridoxine, Rifampin, and Renal Function on Hematological Adverts Induced by Linesolid / A. Soriano, M. Ortega, S. Garcia [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, № 7. — P. 2559–2563.
65. Stass H. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Ascending Single Doses of Moxifloxacin, a New 8-Methoxy Quinolone Administered to Healthy Subjects / H. Stass, A. Dalhoff, D. Kubitzka, U. Schuhly // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 42, № 8. — P. 2060–2065.
66. Stricker B., Spoelstra P. Drug-Induced Hepatic Injury. — Elsevier, 1985. — 315 p.
67. Sullivan A. Ecological Effects of Perorally Administered Pivmecillinam on the Normal Vaginal Microflora / A. Sullivan, A. Fianu-Jonasson, B. Landgren, C. Nord // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, № 1. — P. 170–175.
68. Tarshis G. Once-Daily Oral Gatifloxacin versus Oral Levofloxacin in Treatment of Uncomplicated Skin and Soft Tissue Infections: Double-Blind, Multicenter, Randomized Study / G. Tarshis, B. Miskin, T. Jones [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45, № 8. — P. 2358–2362.
69. Taylor W. Tolerability of Azitromycin as Malaria Prophylaxis in Adults in Northeast Papua, Indonesia / W. Taylor, T. Richie, D. Fryauff [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 7. — P. 2199–2203.
70. Tod M. Population Pharmacokinetic Study of Isepamicin with Intensive Care Unit Patients / M. Tod, C. Padoin, C. Minozzi [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996. — Vol. 40, № 4. — P. 983–987.
71. Tomera K. Ertapenem versus Ceftriaxone Followed by Appropriate Oral Therapy for Treatment of Complicated Urinary Tract Infections in Adults: Results of a Prospective, Randomized, Double-Blind Multicenter Study / K. Tomera, E. Burdmann, O. Reyna [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 40, № 9. — P. 2895–2900.
72. Ullmann A. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Posaconazole in Patients with Persistent Febrile Neutropenia or Refractory Invasive Fungal Infection

tion / A. Ullmann, O. Cornely, A. Burchardt [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 2. — P. 658–666.

73. *Vanderwoude K.* Concentrations in Plasma and Safety of 7 Days of Intravenous Itraconazole Followed by 2 Weeks of Oral Itraconazole Solution in Patients in Intensive Care Units / K. Vanderwoude, D. Vogelaers, J. Decruyenaere [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, № 12. — P. 2714–2718.

74. *Walev I.* Possible Reason for Preferential Damage to Renal Tubular Epithelial Cell Evoked Amphotericin B / I. Walev, S. Bhakdi // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 5. — P. 1116–1120.

75. *Walsh T.* Pharmacokinetics and Safety of Intravenous Voriconazole in Children after Single- or Multiple-Dose Administration / T. Walsh, M. Karlsson, T. Driscoll [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 6. — P. 2166–2172.

76. *Walsh T.* Safety, Tolerance, and Pharmacokinetics of a Small Unilamellar Liposomal Formulation of Amphotericin B (Ambisome) in Neutropenic Patients / T. Walsh, V. Yeldandi, M. McEvoy [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1998. — Vol. 42, № 9. — P. 2391–2398.

77. *Wasan K.* Evaluation of Renal Toxicity and Antifungal Activity of Free and Liposomal Amphotericin B following a Single Intravenous Dose to Diabetic Rats with Systemic Candidiasis / K. Wasan, J. Conklin // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996. — Vol. 40, № 8. — P. 1806–1810.

78. *Weigelt J.* Linezolid versus Vancomycin in Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections / J. Weigelt, K. Itani, D. Stevens [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 6. — P. 2260–2266.

79. *Witte K.* Immunology of Adverse Reactions to Antimicrobial Agents. In Antimicrobial Agents and Immunity / K. Witte, D. West; ed. J. Jeljaszewicz, G. Pulverer. — 1986. — P. 217–249.

80. *Wysoki M.* Continuous versus Intermittent Infusion of Vancomycin in Severe Staphylococcal Infections: Prospective Multicenter Randomized Study / M. Wysoki, F. Delatour, F. Faurisson [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45, № 9. — P. 2460–2467.

81. *Zanetti G.* Cefepime versus Imipenem-Cilastatin for Treatment of Nosocomial Pneumonia in Intensive Care Unit Patients: a Multicenter, Evaluator-Blind, Prospective, Randomized Study / G. Zanetti, F. Bally, G. Greub [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 11. — P. 3442–3447.

82. *Zervos M.* Cefepime versus Ceftriaxone for Empiric Treatment of Hospitalized Patients with Community-Acquired Pneumoniae / M. Zervos, M. Nelson // Antimicrob. Agents Chemother. — 1998. — Vol. 42, № 4. — P. 729–733.

ГЛАВА 5 || СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Сочетанное применение антимикробных препаратов представляет собой одну из наиболее спорных проблем фармакотерапии. Оно является предметом непрекращающейся многолетней дискуссии и в свое время даже привело к прекращению производства некоторых фиксированных антибиотических лекарственных форм (вспомним хотя бы олететрин, ампиокс, олеморфоциклин и нек. др.). Существует противоречие между позицией практикующих врачей, систематически использующих сочетания антибиотиков, и убежденностью ряда специалистов, разрабатывающих теоретические и практические основы химиотерапии, которые часто не находят показаний к применению сочетанной антибиотикотерапии. Первые полагают, что, проводя лечение больного двумя или несколькими препаратами, они ограничивают возможность неблагоприятного исхода; другие не видят достаточных экспериментальных и клинических подтверждений полезности сочетанного применения этиотропных средств. Как нередко бывает в спорных ситуациях, имеют место крайние точки зрения, правомерность которых вряд ли допустима в такой области, как медицина.

Сложность обсуждаемой проблемы связана с рядом причин. Прежде всего, это проистекает из ограниченного представления о механизмах действия сочетаний антибиотиков друг с другом и с другими противомикробными соединениями. Конечно, какая-то информация имеется (об этом далее). Но системного понимания пока нет, хотя вопрос сочетанного антибиотического действия на микрорганισμό изучают более полувека.

Второй момент связан с методологией исследований. Есть несколько методических подходов, некоторые из них даже пытаются стандартизовать (перекрестное титрование, гибель микробов во времени). Они и некоторые другие методы не дают достаточно четкого, а главное, сопоставимого результата, особенно если речь идет об экстраполяции на клинические данные. Но даже эти исследования в практике клинических микробиологических лабораторий лечебных учреждений отсутствуют, а раз так, то и информация о сочетанном действии антимикробных препаратов до сих пор в значительной части случаев не имеет достаточной массы для формулировки статистически выверенных выводов. Немногочисленные исключе-

ния скорее подтверждают правило (бета-лактамы и ингибиторы бета-лактамаз, триметоприм и сульфаниламиды и нек. др.).

Надо заметить, что проблема информативности, достоверности и доступности методов определения сочетанного действия беспокоит многих исследователей [2, 36, 44, 46].

Оценивая проблему, целесообразно исходить из следующих основных положений:

- реальность современной клинической практики заключается в систематическом использовании сочетаний антибиотиков для лечения больных, причем, чем тяжелее патология, тем чаще прибегают к сочетанной антибиотикотерапии; нет каких-либо свидетельств того, что эта практика имеет тенденцию к изменению;
- существуют определенные показания к совместному использованию антибиотических препаратов, правомерность которых в той или иной степени может считаться обоснованной;
- имеется несколько сочетанных антимикробных средств, применение которых для терапевтических целей является в значительной степени целесообразным;
- сочетания антибиотиков в ряде случаев применяют без достаточных оснований, микробиологическое обеспечение сочетанной терапии отсутствует, не всегда выбор препаратов корректен или даже допустим, что может иметь следствием снижение эффективности антибиотикотерапии и увеличение вероятности проявления повреждающего действия антибиотиков на макроорганизм;
- результаты экспериментальных исследований, накопленные клинические данные, бактериологический контроль антибиотикотерапии в лечебных учреждениях и, наконец, внедрение в практику ряда новых высокоэффективных препаратов позволяют ограничить эмпирическое использование сочетаний антибиотиков в клинической практике.

Различают четыре типа действия антибиотиков, взятых в сочетании: синергидное, суммарное, индифферентное и антагонистическое. Впрочем, не все и не всегда упоминают суммарное действие или совмещают его с индифферентным. Все зависит от того, какие критерии используются. За основу были взяты и терминология, и модель сочетанного действия, предложенные еще в доантибиотический период для токсичных соединений. Это были работы S. Loewe и H. Muischne (1926) и C. Bliss (1939). Авторы предложили при изучении сочетанного токсического действия химических соединений различать синергизм, антагонизм. Кроме того, S. Loewe и H. Muischne предложили также выделить суммарное действие, а C. Bliss —

индифферентное. Речь, понятно, шла не об антибиотиках и не о действии на микроорганизм. Пожалуй, основным толчком к изучению проблемы взаимодействия антибиотиков стала работа M. Lerner и H. Dowling (1951), которые обнаружили, что при лечении пенициллином и хлортетрациклином пневмококкового менингита эффект оказался хуже, чем при терапии только пенициллином (речь шла о бензилпенициллине). Авторы декларировали возможность антагонизма действия двух антимикробных препаратов на возбудителя с последующим негативным клиническим результатом. После этого сочетанному действию антимикробных препаратов на микроорганизмы были посвящены десятки исследований, в том числе разносторонние и основательные работы E. Jawetz, J. Gunnison, A. Manten, R. Mouton и др. (1952–1966). Они подтвердили реальность обозначенных выше четырех вариантов сочетанного действия антибиотиков на микроорганизмы: синергизм, антагонизм, суммарное действие, индифферентное действие. Проблема перешла в плоскость тактики клинического применения сочетаний антибиотиков, их целесообразности, показаний и противопоказаний, опасностей (в том числе в связи с повреждающим действием), критериев оценки (включая лабораторный). Сегодня речь уже идет о тысячах исследований, и можно с уверенностью полагать, что они будут продолжены.

Синергидное (иногда говорят: потенцированное) действие можно упрощенно представить таким образом. Допустим, МПК какого-либо антибиотика «А» для определенной микробной культуры будет 1 мкг/мл, а антибиотика «В» для той же культуры — 2 мкг/мл. Казалось бы, если использовать сочетание «А» и «В», то МПК будет равняться 0,5 мкг/мл антибиотика «А» + 1 мкг/мл антибиотика «В». На самом же деле может оказаться, что для подавления способности культуры к размножению будет вполне достаточно соответственно (0,25 + 0,5) мкг/мл обоих веществ. Следовательно, антибиотик «А», как наиболее активный, будет действовать в дозе, уменьшенной более чем в 2 раза. Приведенный пример, взятый произвольно, может иметь самые различные варианты и касаться любого критерия, в том числе и клинического (продолжительность лечения, смертность и т. п.). Разумеется, установление эффекта со статистической достоверностью вне эксперимента — задача практически недостижимая. Таким образом, условно синергидным действие сочетания антибиотиков может считаться в том случае, если оно по определенному критерию превышает действие наиболее активного антибиотика, взятого в двойной дозе.

Отсюда легко перейти к суммарному действию — оно буквально представляет собой сумму эффектов двух антибиотиков, будь то подавляющая концентрация или какой-либо другой показатель. Это

тот случай, когда действие двух антибиотиков по определенному критерию совпадает с действием наиболее активного антибиотика, взятого в двойной дозе.

Индифферентное действие предполагает, что присутствие второго антибиотика не сказывается на действии первого. Если МПК антибиотика «А» 1 мкг/мл, то добавление антибиотика «Б» не изменит эту величину. Роль второго препарата по выбранному критерию пассивна.

Антагонистическое действие (конкурентное) приводит к уменьшению эффекта, обусловленного наиболее активным антибиотиком. Возвращаясь к примеру, приведенному выше, можно представить себе, что МПК будет не 1 мкг/мл антибиотика «А», а уже 2 мкг/мл, если в систему внести второй препарат «Б». Антагонистическое действие может проявиться в отношении любого учитываемого признака (например, в эксперименте по уменьшению выживаемости животных или увеличению обсемененности места заражения культуры). Нашло оно и свое клиническое выражение.

И потенцированное (синергидное), и суммарное, и антагонистическое (конкурентное) действие может быть явлением положительным и отрицательным. Если речь идет о действии антибиотиков на микроорганизм — возбудитель заболевания, то синергизм — фактор благоприятный, а антагонизм — крайне нежелательный. Наоборот, если речь идет о повреждающем действии антибиотиков, то потенцированное действие — это явление недопустимое, а конкурентное действие — фактор положительный. Впрочем, последнее проявляется только в теории. В настоящей главе анализ будет касаться противомикробных свойств антибиотиков.

Следует обратить внимание еще раз, что приведенные выше примеры сочетанного действия — это сугубо частные случаи. На самом деле вариантов потенцированного и антагонистического действия много. И то, и другое может проявиться при самых разных концентрациях антибиотиков, в том числе и не активных. Кроме того, оно может быть реальностью по одному критерию (например, по снижению или увеличению МПК), но не проявляться по другим (например, в опытах *in vivo*). Синергизм или антагонизм при определении подавляющего действия двух препаратов в то же время может не быть при оценке их бактерицидного действия.

Для наиболее часто используемого метода определения МПК сочетания антибиотиков (так называемый перекрестное титрование — определение МПК разных концентраций двух сочетаемых антибиотиков, используя, как матрицу, «шахматную доску») введено такое понятие, как индекс действия сочетаний антибиотиков

(FICI — fractional inhibitory concentration index). Если индекс не превышает 0,5, то говорят о синергизме, если более 4, то об антагонизме. Если индекс выше 0,5 до 4 включительно, то действие рассматривается как индифферентное (вспомним критерии С. Bliss). Обсчет далеко не идеален и, что важно, не универсален, но он рекомендован для тех микробиологических лабораторий, в которых такое исследование проводят, и нередко упоминается в литературе.

Математически определить индекс несложно. Возьмем приведенный выше пример. МПК антибиотика «А», взятого в виде монопрепарата, составляет 1 мкг/мл, но когда его используют в сочетании, достаточно 0,25 мкг/мл. Разделим 0,25 мкг/мл на 1 мкг/мл (т. е. МПК антибиотика «А» в сочетании на МПК его же в виде монопрепарата): $0,25 : 1 = 0,25$. Это первая цифра для определения FICI. Теперь сделаем те же действия с концентрациями антибиотика «Б». Его МПК без сочетания составляет 2 мкг/мл, а в сочетанном виде достаточно 0,5 мкг/мл: $0,5 : 2 = 0,25$ мкг/мл. Теперь берем оба индекса: 0,25 антибиотика «А» и 0,25 антибиотика «Б»: $0,25 + 0,25 = 0,5$. FICI = 0,5. Антибиотики действуют синергидно.

Рассмотрим основные показания к сочетанному применению антибиотиков.

1. Отсутствие бактериологических данных о возбудителе заболевания (или возбудителях, это может быть ассоциация бактерий) и об его (их) чувствительности к антибиотикам.

Показание серьезное и достаточно частое в клинической практике. Отсутствие биосубстрата для микробиологического исследования, потребность во времени для производства анализа ставят клинициста перед необходимостью эмпирического подхода к противомикробному лечению. Антибиотики широкого спектра действия не всегда являются надежными, поскольку, как это было показано выше, к ним может быть резистентна микрофлора. Естественно, что во всех случаях, когда этиология заболевания может быть с большой долей вероятности установлена на основании клинических проявлений заболевания, эпидемиологических или каких-либо других данных, значимость этого показания для сочетанного применения антибиотиков в значительной степени уменьшается.

2. Заболевания, вызванные ассоциациями бактерий с различной чувствительностью к антибиотикам.

Нередкий вариант инфекционной патологии, особенно в хирургической практике. Достаточно вспомнить раневую инфекцию или перитонит. Многокомпонентный состав имеет микрофлора мокроты при хроническом поражении легких, особенно при абсцессе или бронхоэктазах. Выбор одного антибиотика в этих случаях не всегда

возможен, и лишь назначение сочетаний антимикробных препаратов позволяет воздействовать на ассоциативную микрофлору. Важнейшим элементом для рационального выбора сочетания антибиотиков является микробиологическое изучение патологического субстрата с определением чувствительности каждого вида к антибиотикам.

3. Достижение синергидного действия двух антибиотиков с целью повышения эффективности химиотерапии. Это наиболее спорное показание, но оно, как уже упоминалось, привлекло самое большое внимание исследователей. Далее оно будет обсуждено более детально. Но уже сейчас следует отметить, что в силу большого числа причин, влияющих на эффект, достижение синергизма представляет собой сложную задачу. Упомянутые выше дискуссии в основном связаны с воспроизводимостью потенцированного действия в клинических условиях. Многие разработки, казавшиеся в эксперименте безусловными по доказательности, на практике проявили себя куда менее убедительно, а в некоторых случаях вообще оказались нерезультативными. Поэтому можно выделить два положения:

- синергидное действие достижимо при использовании определенного круга антибиотических препаратов;
- синергидный эффект проявляется относительно не часто, методы его прогнозирования пока недостаточно надежны, поэтому данное показание не может быть главным при оценке возможности и целесообразности применения сочетаний антибиотиков (за исключением некоторых заболеваний, названных далее).

4. Предупреждение резистентности бактерий к антибиотикам.

Ряд интересных экспериментальных наблюдений подтверждает возможность заметного ограничения числа резистентных к антибиотическим веществам бактерий в процессе терапии сочетанием антибиотиков инфекционных заболеваний, вызванных различными видами бактерий (стафилококки, сальмонеллы, клостридии и другие). Однако клинические материалы немногочисленны. А главное не найдены четкие критерии будь то клинические или лабораторные, которые бы позволили определить, когда и как использовать сочетания антибиотиков по этому показанию. Более того, неопределенность клинического опыта, его недостаточная методическая база породили противоположное суждение: совместное применение препаратов может вести к появлению устойчивых культур уже не к одному, а к обоим применяемым антибиотикам. Хотя эти опасения не нашли убедительного подтверждения, сегодня их нельзя полностью опровергнуть. Дискуссионным остается вопрос, является ли данное показание универсальным и имеющим самостоятельное значение.

Как будет отмечено далее, в ряде клинических ситуаций сочетание антибиотиков по данному показанию может быть полезно. Но поскольку нет уверенности в безусловной эффективности сочетанной антибиотикотерапии как способа предупреждения устойчивости, очевидно, что она не исключает необходимости бактериологического контроля весь период применения препаратов.

5. Уменьшение опасности повреждающего действия антибиотиков благодаря применению меньших (половинных) доз.

Это очень давнее показание только внешне представляется достаточно разумным. Действительно, если какой-либо антибиотик в определенной дозе опасен для человека, то взяв его в нетоксичной дозе в сочетании с другим антибиотиком, иного механизма повреждающего действия на макроорганизм, можно тем самым суммарно получить лечебный эффект и избежать неблагоприятной реакции со стороны организма больного. На практике этот терапевтический прием использовать сложно. Уменьшенные дозы антибиотиков, взятых вместе, отнюдь не гарантируют получение синергидного или даже суммарного действия. Наоборот, чем меньше концентрации препаратов в организме, тем менее вероятен потенцированный эффект, тем короче срок пребывания в крови и тканях каждого из препаратов в терапевтически значимых концентрациях. Как уже упоминалось, недостаточное содержание антибиотиков способствует селекции устойчивых к ним бактериальных клеток. Поэтому данное показание к сочетанному применению антибиотических препаратов может быть в повседневной жизни реализовано, но лишь в исключительных случаях, например, при плохой переносимости широкого круга химиотерапевтических веществ.

Сочетанная антибиотикотерапия достаточно часто бывает ненужной, существуют и прямые противопоказания к совместному применению двух антибиотических препаратов. Приведем несколько подобных ситуаций, сознавая, что все исключения в медицинской практике предусмотреть достаточно сложно.

1. Моноэтиологический инфекционный процесс. Исключение составляют те случаи, когда есть основание рассчитывать на синергидное действие, особенно, если процесс протекает тяжело.

2. Заболевание вызвано ассоциацией бактерий, чувствительных к одному антибиотику (исключение — см. п. 1).

3. Несовместимость двух антибиотиков в силу их потенцированного или суммарного действия на макроорганизм. Одно из наиболее важных противопоказаний к сочетанному применению антибиотиков, особенно нефро- и ототоксичных (аминогликозиды, полимиксины). Исключения в данном случае недопустимы.

4. Антагонистическое действие антибиотиков. Условия, при которых проявляется антагонизм, столь же многообразны, как и условия, определяющие синергизм. Тем не менее, применение определенных сочетаний антибиотиков представляется не целесообразным в силу возможного уменьшения их эффективности. Строгой регламентации по этому признаку нет. Однако есть такие антимикробные препараты, которые при совместном использовании таят реальную возможность проявления конкурентного действия. Эта вероятность заслуживает обсуждения, о чем далее.

Итак, наиболее спорными показаниями к сочетанному применению антимикробных препаратов являются их синергизм или антагонизм по действию на возбудителя заболевания. Начнем с потенцированного эффекта (хотя, с точки зрения автора, антагонизм, конкурентное действие, является более актуальной проблемой). Нельзя утверждать, что механизм синергидного действия противомикробных препаратов глубоко изучен; тем не менее, ряд фактов можно считать установленными. Синергизм проявляется в следующих случаях:

1. При действии двух препаратов на отдельные звенья какого-либо биохимического процесса, протекающего в микробной клетке. Классическим примером является сочетанный препарат с триметопримом и сульфаниламидом (обычно используют сульфаметоксазол). Лекарственное средство известно врачам под многими названиями — котримоксазол, бисептол, септрин и др. Оба антимикробных вещества блокируют в бактериальной клетке биосинтез фолиевой кислоты, но на разных стадиях. Подобный двойной блок полностью прерывает образование тетрагидрофолата, в результате чего нарушается синтез белка, и нуклеиновых кислот. Рост и размножение бактериальной клетки подавляются. Аналогичным образом действуют на клетку гриба (*C. albicans*, *C. glabrata*) тербинафин и азолы. Они поступательно ингибируют синтез эргостерола, в результате чего нарушается функция клеточной мембраны гриба и, как следствие, его жизнеспособность.

2. Еще один достаточно изученный механизм эффективного сочетанного действия антибиотиков на микроб — подавление одним из препаратов механизма защиты микроба. Сегодня врачу хорошо известны такие сочетанные лекарственные формы, как амоксициллин с клавулановой кислотой, ампициллин с сульбактамом, пиперациллин с тазобактамом, тикарциллин с клавулановой кислотой. Их действие построено таким образом, что одни соединения ингибируют бета-лактамазы бактерий и тем самым лишают микроорганизм возможности инактивировать другое, более активное антимикробное соединение, которое подавляет микроб. Ингибиторы бета-лак-

тамаз (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам) — это те же бета-лактамы антибиотиков, только очень слабые по действию на микроб, зато отличающиеся высоким сродством к бета-лактамазам. Именно это средство обеспечивает инактивацию ферментов до того, как они успевают расщепить $-C-N$ -связь в структуре другого антибиотика (ампициллина, амоксициллина, пиперациллина, тикарциллина). Идея такого сочетания не нова. Врачи возрастом постарше хорошо помнят такой очень популярный в свое время препарат, как ампиокс (ампициллин с оксациллином) или еще одну сочетанную лекарственную форму ампилокс (ампициллин с клоксациллином). Их смысл был не только в действии двух антибиотиков на бактерии, а в способности оксациллина и клоксациллина быть ингибиторами бета-лактамаз, что защищало ампициллин. Однако ингибирующее действие оксациллина и клоксациллина на бета-лактамазы (их сродство к ферментам) оказалось небольшим, не идущим в сравнение с потенциалом названных выше ингибиторов. Поэтому время ампиокса и сходных препаратов прошло.

К сожалению современные ингибиторы бета-лактамаз не универсальны по действию на бактериальные ферменты, число которых растет. Кроме того, подобрать сочетание ингибитора с активным противобактериальным веществом не просто — оба препарата должны иметь совпадающие (хотя бы частично) фармакокинетические свойства, иначе они будут «работать» в разной об-

3. Способность одного антибиотического вещества повышать проницаемость клеточной стенки приводит к увеличению противомикробного действия другого препарата. Вероятно так действует популярное в прошлые годы в микологической практике сочетание амфотерицина В и фторцитозина. Интересные наблюдения в эксперименте были сделаны при сочетании рифампицина с амфотерицином В. Последний выполнял функцию деструктора клеточной оболочки, а рифампицин, не являющийся противогрибным антибиотиком, проникал внутрь клетки и активно влиял на синтез ДНК гриба, подавляя микробный метаболизм. Аналогичные эксперименты были проведены с амфотерицином В и фторхинолонами. Последние, не являясь противогрибными препаратами, также оказались способны подавлять рост грибов и благоприятно влиять на течение экспериментальной патологии лабораторных животных [42]. Этот же эффект был прослежен при сочетании фторхинолонов с флюконазолом в экспериментах *in vivo* по выживаемости и продолжительности жизни животных. Сегодня трудно предсказать, насколько выявленный механизм синергидного действия антимикробных препаратов будет иметь клиническое значение. Но то, что он заслуживает серьезного осмысления, сомнений не вызывает.

4. Гетерогенность популяции возбудителя по чувствительности к антибиотикам. Изучая сочетанное действие антимикробных препаратов на клостридии автор отметил, что чем вариабельнее клетки по чувствительности к антибиотику, тем вероятнее достижение синергидного действия при удачном подборе второго препарата, действующего на менее чувствительные (к первому) клетки. Внешне такой эффект представляется скорее суммарным. На самом деле гибель популяции микроба при действии двух препаратов не является пропорциональной числу чувствительных к каждому из них клеток. Чем больше клеток гибнет, тем менее представлена репродуктивная способность переживших. Эффект выходит за рамки аддитивного действия и может перейти в синергидный в основном за счет проявления бактерицидности двух бактериостатических препаратов. В частности таков был эффект сочетания тетрациклина с хлорамфениколом, тетрациклина с эритромицином. Можно предположить, что в клинической практике подобное действие сочетанной терапии проявляется достаточно часто.

5. Среди других механизмов синергидного действия допускают возможность того, что действие одного препарата препятствует элиминации из микробной клетки другого. Так полагают, что амфотерицин В, благодаря действию на клеточную мембрану гриба, задерживает выведение фторцитозина. Угнетение двумя антибиотиками разных мишеней в бактериальной клетке также может способствовать потенцированному эффекту. Есть еще ряд предположительных механизмов. Они не очень убедительны, но, что важнее, не реализованы в клинической практике, не учитываются при подборе микробных сочетаний.

Итак, если подходить с утилитарных позиций к сочетанному применению антимикробных препаратов с учетом установленных механизмов их комплексного действия на микроб можно выделить: 1) те из них, для которых установлено рациональное соотношение двух антимикробных соединений и которые используют в виде фиксированных лекарственных форм; это сочетание бета-лактамов антибиотиков с бета-лактамами структурами — ингибиторами бета-лактамаз и сочетание триметоприма с сульфаметоксазолом; 2) сочетания двух антибиотиков, представляющих индивидуальные препараты, доза и путь введения которых в каждом конкретном случае выбираются врачом.

Первую группу препаратов широко применяют в клинической практике и у каждого врача есть свой опыт их утилизации. Что касается второй группы антимикробных соединений, то практика их использования заслуживает обсуждения. Опыт сочетанной терапии

разными антимикробными препаратами достаточно велик, но далеко не все сочетания признаны убедительно полезными, рациональными. Вот, например, какие пары препаратов найдены целесообразными за рубежом [24]. Синергизм проявляется при сочетаниях:

- бензилпенициллина или ампициллина, или ванкомицина с гентамицином или стрептомицином в отношении *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*;
- бензилпенициллина с гентамицином или стрептомицином по действию на группу зеленеющих стрептококков;
- бензилпенициллина или ампициллина с гентамицином и стрептомицином в отношении стрептококков группы А и В;
- оксациллина или ванкомицина с гентамицином по действию на стафилококки;
- бета-лактамов и гентамицина, или тобрамицина, или амикацина по действию на семейство *Enterobacteriaceae*;
- антипсевдомонадных бета-лактамов и гентамицина, или тобрамицина, или амикацина по отношению к *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*;
- пиперациллина и ципрофлоксацина по действию на *P. aeruginosa*;
- оксациллина или ванкомицина и рифампицина по действию на стафилококки.

Эти рекомендации, опубликованные в 2004 г., сегодня могут быть расширены за счет дополнительных исследований. Они не всегда достаточно апробированы в клинических условиях, не всегда могут считаться в полной мере доказательными, но безусловно интересны. Некоторые из них представлены в табл. 5.1. На что следует обратить внимание — поиск рациональных сочетаний в первую очередь направлен на решение проблемы устойчивости микроорганизмов [29, 31, 34, 41, 46]. Среди объектов исследований чаще фигурируют «метициллинрезистентные» стафилококки, бактерии, природно устойчивые ко многим противобактериальным антибиотикам (родов *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*; *Pseudomonas aeruginosa*), микроорганизмы, среди которых часта вторичная устойчивость к антибиотикам. Большое внимание в последние годы было уделено сочетанному действию антимикробных препаратов на грибы. Акцент сделан не только на таком традиционном для клиники возбудителе, как *S. albicans*; объектом изучения часто являлись *S. glabrata*, наиболее устойчивая к противогрибковым средствам, а также аспергиллы. Серьезное внимание уделено сочетанному действию антимикробных препаратов на микобактерии, в том числе дающих быстрый рост. Сделаны попытки изучить сочетанное действие антибиотиков на микоплазмы.

Сочетания антимикробных препаратов, оказывающих синергидное действие на микроорганизмы (по данным литературы, выборочно)

[1, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 23, 25, 27, 30, 32, 33, 35, 48, 49]

Микроорганизм	Сочетание противомикробных препаратов	Микроорганизм	Сочетание противомикробных препаратов
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Рифампицин + полимиксин В. Полимиксин В + имипенем. Моксифлоксацин + цефепим	<i>Neisseria meningitidis</i>	Ванкомицин + цефотаксим
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Ципрофлоксацин + тикарциллин/ клавулановая кислота. Ципрофлоксацин + пиперациллин/ тазобактам. Клотримазол + тикарциллин/ клавулановая кислота. Клотримазол + пиперациллин/ тазобактам	Грамотрицательные бактерии различных родов	Тровафлоксацин + цефтазидим. Пиперациллин/тазобактам + тобрамицин. Тикарциллин/клавулановая кислота + тобрамицин. Цефтриаксон + тобрамицин. Цефтазидим + тобрамицин
«Метцил-линрезистентные» стафилококки (преимущественно <i>S. aureus</i>)	Нафциллин + гентамицин. Оксациллин + даптомицин. Нафциллин + ванкомицин. Ванкомицин + гентамицин. Цефепим + гентамицин (или тобрамицин)	<i>Candida glabrata</i>	Вориконазол (или флюконазол) + тербинафин. Амфотерицин В + тербинафин. Каспофунгин + посаконазол. Амфотерицин В + каспофунгин
<i>Enterococcus faecium</i>	Рифампицин + даптомицин	<i>C. albicans</i>	Флюконазол + тербинафин. Итраконазол + тербинафин
<i>Mycobacterium abscessus</i> (при язве Бурули)	Рифампицин + стрептомицин	<i>Aspergillus spp.</i>	Каспофунгин + фторцитозин. Амфотерицин В + фторцитозин. Каспофунгин + сульфаметаксозол. Амфотерицин В + вориконазол (или посаконазол). Амфотерицин В + каспофунгин (или микафунгин)
default <i>Bacteroides fragilis</i>	Метронидазол + левофлоксацин	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	Амфотерицин В + каспофунгин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ванкомицин + гентамицин	<i>Styrtosoccus spp.</i>	Амфотерицин В + фторцитозин
		<i>Rhizium insidiosum</i>	Итраконазол + тербинафин
		<i>Fusarium solani</i>	Микафунгин + вориконазол
		<i>Scedosporium spp.</i>	Амфотерицин В + микафунгин

Синергизм проявляется только при соблюдении ряда условий. В витральных исследованиях он возможен в определенных пределах концентраций антимикробных препаратов, которые не должны быть меньше некоей минимальной части МПК. Как правило, при концентрации обоих антимикробных веществ менее $1/8-1/16$ от МПК потенцированное действие не проявляется. Естественно, что это не относится к препаратам, сочетающим антибиотик и ингибитор бета-лактамаз. В последнем случае важна достаточность ингибитора для подавления активности фермента. Синергизм проявляется только в тех случаях, когда противомикробные свойства антибиотиков совместимы (см. механизм синергидного действия). В опытах *in vivo* синергизм может проявиться в разных формах: в большей выживаемости животных, в продлении периода жизни леченной группы (по сравнению с контролем), но чаще — в меньшей обсемененности органов возбудителем. Иногда всех тканей, но обычно тех, в которых антибиотики концентрируются в наибольшей степени. Исследования *in vitro* и *in vivo* можно считать достаточно убедительными. Более важно то, насколько синергидное действие антибиотических препаратов реально при лечении больных. В прошлом это было предметом дискуссий, сегодня на данный вопрос можно ответить утвердительно. Естественно, что при условии того разнообразия состояний, которые характерны для больных людей, провести сравнительные испытания не просто. Достигнутые эффекты часто не улавливаются. Тем не менее, определенные наблюдения и выводы были сделаны.

Сочетанное применение антибиотиков традиционно используется для терапии тяжелых форм энтерококковых инфекций. Энтерококки конститутивно резистентны ко многим антимикробным препаратам. Вторичная (индуцированная) устойчивость к бета-лактамидам внесла свой вклад в проблему лечения этих инфекций. Сами по себе энтерококковые заболевания часто носят тяжелый и затяжной характер, особенно энтерококковый эндокардит и сепсис. Как уже подчеркивалось выше, круг антибиотиков, к которым энтерококки чувствительны, узок: бензилпенициллин, ампициллин, ванкомицин, линезолид, квинапристин/дальфопристин (синерцид), тигециклин, даптомицин. Поскольку для терапии септических процессов большое значение имеет бактерицидность антибиотиков, это еще более сужает круг противомикробных препаратов, поскольку бактерицидное действие на энтерококки оказывают бета-лактамы и гликопептиды, да и то, в целом, ее не всегда признают достаточной. Решение проблемы видят в сочетанном применении антибиотиков: бензилпенициллина или ампициллина с гентамицином или стрепто-

мицином, а также (при устойчивости энтерококков к пенициллинам) ванкомицина с теми же аминогликозидами. Давние витральные и экспериментальные исследования подтверждают целесообразность этих сочетаний, они действительно могут оказать синергидное действие на энтерококки. Но при этом должно быть соблюдено два условия: энтерококки должны быть чувствительны к бензилпенициллину, ампициллину и (или) ванкомицину и не должны быть высокорезистентны к гентамицину и (или) стрептомицину. В этой связи возникает несколько проблем.

1. Число энтерококков, особенно *E. faecium*, устойчивых к бета-лактамам, увеличивается. Напомним, что устойчивыми к бензилпенициллину и ампициллину энтерококками считаются те штаммы, МПК для которых достигли (или превышают) 16 мкг/мл. Сегодня не редкость МПК, достигшие 256 мкг/мл. Устойчивость возбудителя исключает возможность применения бета-лактаменных антибиотиков для терапии энтерококковых инфекций, в том числе в сочетании с аминогликозидами.

2. Проблемой последних лет стало появление штаммов энтерококков, устойчивых к гликопептидам, в том числе и главным образом к ванкомицину. Чувствительными к ванкомицину считаются штаммы, МПК для которых не превышают 4 мкг/мл, резистентными — от 32 мкг/мл и более. Интенсивное применение ванкомицина в конце прошлого столетия привели к относительно широкому распространению ванкомицинустойчивых штаммов; в США в некоторых стационарах их количество достигло катастрофических цифр (до 90 %). Ванкомицинрезистентность исключает применение ванкомицина при энтерококковых инфекциях, в том числе в сочетании с аминогликозидами.

3. Гентамицин и стрептомицин могут применяться как потенцирующие средства только при условии, что устойчивость к ним энтерококков не является высокой. Энтерококки природно устойчивы к аминогликозидам, в том числе и к двум названным выше. Ни один из антибиотиков этой группы самостоятельного значения для терапии заболеваний энтерококковой природы не имеет. Однако устойчивость микроба к этим препаратам колеблется в широких пределах: от малочувствительных штаммов до высокорезистентных. Согласно рекомендациям CLSI (США) за высокорезистентными штаммами энтерококков принято считать те из них, МПК для которых составляют 500 мкг/мл и более, а для стрептомицина 1000 мкг/мл в жидкой питательной среде, а в плотной — 2000 мкг/мл. Это достаточно большие цифры, и о них можно спорить. Главная мысль сводится к следующему: чем меньше МПК аминогликозидов, тем вероятнее и зна-

чительнее их потенцирующее действие, но если МПК достигнет цифр, приведенных выше (500 и 1000 мкг/мл) их синергидное действие с пенициллинами или ванкомицином нереально, а клиническая утилизация бесполезна.

Возникает естественный вопрос: почему в качестве потенцирующих средств рекомендованы только гентамицин и стрептомицин и какой из них предпочтителен? На второй вопрос ответ достаточно определен — это гентамицин. Его потенциал заметно больший, чем у стрептомицина. Однако в случае высокой устойчивости энтерококков к гентамицину, она может оставаться умеренной к стрептомицину, и он в этой ситуации пригоден как второй препарат в сочетании с основными (пенициллинами или ванкомицином). Кроме этих двух аминогликозидов существует еще несколько, в том числе тобрамицин и амикацин. Их потенцирующее действие было изучено в экспериментальных условиях и найдено, что они с пенициллинами и ванкомицином синергидного эффекта не дают. Анализ публикаций не убеждает, что это действительно так. Более того, работы И. А. Цветковой (2001–2003) показывают, что относительная чувствительность энтерококков к амикацину выше, чем к гентамицину, высокорезистентные штаммы встречаются редко, а перекрестная резистентность встречается реже, чем к гентамицину, стрептомицину и тобрамицину. Да и перекрестная устойчивость к гентамицину и тобрамицину не является строгой. Сегодня ничего нельзя утверждать, но детальное изучение сочетаний бензилпенициллина, ампициллина, ванкомицина с амикацином и тобрамицином является, на взгляд автора, целесообразным.

Нельзя не обратить внимания на интересное сообщение о возможности синергидного действия на *E. faecium* даптомицина и рифампицина. Проблема устойчивости энтерококков к пенициллину и ванкомицину заставляет применять новые антимикробные препараты, к которым микроб чувствителен. Их немного (линезалид, даптомицин, квинапристин/дальфопристин), и действуют они преимущественно бактериостатически. Сочетанное применение этих соединений может открыть новые возможности для терапии энтерококковых заболеваний. Но это уже другая тема.

Еще одним примером успешного применения сочетаний антимикробных препаратов, которое можно трактовать как их потенцированное действие в клинических условиях является опыт лечения микобактериоза (язвы Бурули) сочетанием стрептомицина и рифампицина. Заболевание, вызываемое *Mycobacterium ulcerans*, протекает длительно, вызывая тяжелые деструктивные процессы кожи, мягких тканей, костей. Монотерапия антибиотиками признается полезной,

но лишь в сочетании с оперативным пособием. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала сочетанное применение рифампицина и аминогликозидов, имея в виду не только терапевтическое воздействие, но, в меньшей степени, предупреждение устойчивости возбудителя к обоим антибиотикам, которая может проявиться в процессе терапии. Проведенное изучение эффективности рифампицина и стрептомицина при язве Бурули, выполненное на большом числе больных, показало, что оно не только благоприятно влияет на течение послеоперационного периода, но способно излечить процесс без хирургического вмешательства. Правда для этого деструктивные процессы не должны были быть обширными.

Имеется ряд сообщений об успешном применении сочетаний антигрибных препаратов при лечении микозов, предпосылками для чего были экспериментальные исследования, показавшие их совместимость и эффективность [14, 38, 39].

В течение многих лет наиболее целесообразным при терапии тяжелых форм кандидоза считали сочетание амфотерицина В и флюцитозина. Было показано, что эти два антибиотика, взятые вместе, более эффективны, чем флюконазол [14]. Несмотря на то, что в витальных исследованиях амфотерицин В и азолы могут быть антагонистами, есть несколько сообщений об их высокой эффективности при кандидозе. Сделаны первые попытки сочетанного применения самих азолов, их же с тербинафином. Серьезное внимание уделено сочетанной антимикробной терапии аспергиллезов. И в данном случае наибольшее применение нашло сочетание амфотерицина В и флюцитозина. Оно с успехом использовано при терапии аспергиллеза центральной нервной системы. Поскольку флюцитозин найден гематотоксичным, в качестве второго препарата вместе с амфотерицином В для терапии тяжелого аспергиллеза был использован рифампицин. Результаты комплексной терапии оценены положительно [14]. В последние годы серьезное внимание привлекает возможность клинического применения сочетаний эхинокандина (каспофунгина) с амфотерицином В при тяжелых формах аспергиллеза и кандидоза. Приводятся сообщения об эффективности сочетания с использованием липосомального амфотерицина В. В этом случае опасность токсического действия антибиотиков заметно снижается.

Перечень примеров успешного, зачастую традиционного для клиники применения сочетаний антимикробных препаратов может быть заметно шире. И к этому вопросу неоднократно возвращаются при обсуждении проблемы сравнительной целесообразности комплексной или монотерапии. Отобранные наблюдения имеют в основе экспериментально-лабораторную базу и характеризуют воспри-

имчивость к сочетанному действию антимикробных препаратов различных таксономических групп микроорганизмов.

Как уже подчеркивалось выше, клиническая целесообразность сочетаний определяется не только возможностью синергидного действия. Совместное применение антибиотиков решает и другие задачи. А вот угроза антагонистического действия — это самодовлеющее, реальное и серьезное противопоказание для непродуманного, случайного выбора двух (или более) антимикробных средств. Антагонизм антибиотиков (как и синергидное действие) уловить в клинических условиях очень трудно. Слишком много причин может определить неудачу антимикробной терапии. Подобрать для сравнительных исследований однотипные группы больных (а их не может быть менее трех) и по демографическим, и по клиническим признакам, соблюдая при этом этические нормы, невозможно. Вот почему базовую информацию дают лабораторные исследования и опыты *in vivo*. К сожалению проблема антагонизма противомикробных соединений не привлекла к себе достаточного внимания. Тем не менее то, что известно, что было накоплено исследователями, особенно в прошлые годы, заставляет внимательно относиться к конкурентному действию антибиотиков, считать его потенциально опасным для больного.

Механизмы антагонистического действия антимикробных препаратов на микроорганизмы изучены мало. Первое объяснение этому феномену дали еще в середине прошлого века E. Jawetz и J. Gunpison (1951, 1952). Они не без основания утверждали, что раз пенициллин активен в отношении физиологически активных клеток, а другие антимикробные препараты подавляют метаболические процессы в микробной клетке, то последние тем самым лишают бета-лактамы возможности действовать на клетку. Поскольку пенициллины действуют бактерицидно и часто являются наиболее активными препаратами, их эффективность в этом случае существенно уменьшается. Лечебное действие бактерицидно действующих антибиотиков, взятых в сочетании с бактериостатическими препаратами, окажется меньшим, чем при применении только пенициллина. Эта логика получила и клиническое подтверждение. M. Lepper и H. Dowling (1951) нашли, что при лечении пневмококкового менингита сочетанием пенициллина и хлортетрациклина (ауреомицина) результат уступает эффективности только пенициллина. Позднее на этой основе возникла схема A. Manten и M. Wisse (1960) и R. Mouton (1975), по которой нецелесообразными для клинического применения были признаны сочетания пенициллина, новобиоцина, ванкомицина и налидиксовой кислоты (первая группа) с тетрациклинами,

хлорамфениколом, макролидами и линкозамидами (вторая группа). В то же время еще одна группа препаратов (аминогликозиды, нитрофураны) признана совместимой и с первой, и со второй группами антибиотиков. При их сочетании антагонизм был признан маловероятным. В этой схеме сегодня не все может быть признано доказанным, но то, что в ней есть рациональное зерно и что ее не следует забывать, сомнений не вызывает.

Сегодня полагают, что антагонизм возникает тогда, когда действие одного антимикробного препарата приводит к изменению в микробной клетке мишени для второго антибиотика. Последний не действует или его активность существенно снижается. По сути это близко к тому, что препятствует действию бета-лактамов при их сочетанном применении с тетрациклинами или макролидами. Этот же механизм, видимо, лежит в основе антагонизма между амфотерицином В и азолами по действию на грибы. Изменения мишени могут иметь функциональный характер или может измениться его структура. И в том, и в другом случае полноценное связывание антимикробного соединения с его мишенью в микробной клетке окажется или невозможным или существенно ограниченным. Упоминают и другие механизмы антагонистического действия, например, возможность нарушения проницаемости микробной стенки для более активного препарата под действием второго противомикробного средства. Но, повторимся, механизмы конкурентного действия антимикробных средств на микроб еще ждут своего изучения и многие утверждения пока надо считать предварительными.

Важным вопросом является реальность антагонистического действия на микроб. Любопытному читателю легко убедиться в том, что в солидных, основательных по содержанию изданиях, посвященных вопросам противомикробной терапии, этот вопрос не обсуждается и, в лучшем случае, антагонизм, как реальность, только упоминается. Это не случайно, проблема изучена мало, а, как уже подчеркивалось, в клинических условиях ее объективно исследовать очень трудно. Специальная литература последних лет, тем не менее, дает положительный ответ на поставленный вопрос. Эти материалы, не претендующие на полноту, представлены ниже. С точки зрения автора, они однозначно свидетельствуют о возможности антагонизма. Более того, он может проявляться с частотой, недопустимой при лечении больных (табл. 5.2).

Таблица не претендует на полный обзор тех сообщений, в которых приводятся материалы по конкурентному действию препаратов. Не даны те из них, в которых использованы сочетания явно случайного характера. Например, сочетание цефалоспоринов с цефалоспоридами. А такие исследования были проведены. В некоторых работах

Таблица 5.2

**Антагонистическое действие antimicrobных препаратов
на микроорганизмы (по данным литературы, выборочно)**
[12, 15, 21, 22, 24, 37, 45]

Микроорганизм	Сочетание противомикробных препаратов
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>M. avium</i>	Гатифлоксацин + хлорамфеникол Моксифлоксацин (или гатифлоксацин, или лево- флоксацин) + кларитромицин
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>M. smegmatis</i>	Тигециклин + полимиксин Гатифлоксацин (или цiproфлоксацин) + хлорам- феникол
метициллинрезистентные <i>S. aureus</i>	Линезолид + имипенем Тигециклин + цефепим Линезолид + имипенем
<i>Burkholderia cepacia</i> Сем. <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Streptococcus spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i>	Цефтазидим + тобрамицин (или амикацин) Цефокситин + др. бета-лактамыды Ампициллин + хлорамфеникол Ампициллин + хлорамфеникол Вориконазол + фторцитозин Итраконазол + фторцитозин Амфотерицин В + итраконазол Амфотерицин В + фторцитозин
<i>Cryptococcus neoformans</i> (устойчивый к фторцитозину) <i>Candida albicans</i>	Амфотерицин В + флюконазол (или миконазол, или др. азолы). Флюцитозин + азолы Флюцитозин + миконазол
<i>C. glabrata</i>	Флюцитозин + миконазол

антагонистическое действие является исключением на фоне других эффектов. Например, по действию на *Stenotrophomonas maltophilia* ряда сочетаний преобладало синергидное суммарное или индифферентное действие, но в 1–3 % случаев наблюдали антагонизм, в частности при действии на микроб сочетаний доксициклина с цiproфлоксацином или котримоксазолом, или цiproфлоксацина с тикарцилином/клавуланатом или его же с пиперациллином/тазо-бактамом [11].

Как можно расценить приведенные данные? Во-первых, представляется допустимым с большой степенью вероятности подтвердить реальную возможность антагонистического действия. Во-вторых, анализ всех вариантов проявлений антагонизма позволяет говорить о том, что он возникает тем чаще, чем менее чувствителен микроб к одному из препаратов. Наконец, можно еще раз вспомнить давнее суждение ряда названных выше авторов прошлого века — сочетание так называемых бактерицидных и бактериостатических антибиотиков таит в себе опасность конкурентного действия. Да, оно проявляется далеко не всегда. Более того, такое сочетание, особенно

при смешанной или неизвестной микрофлоре, может оказаться полезным, эффективным, причем заметно чаще, чем проявляется антагонизм. И все же антагонистическое действие — это реальная угроза для конкретного больного. Увидеть его в клинических условиях, особенно, когда речь идет об отдельном больном, сложно (именно, как антагонизм, а не как неудачу терапии в целом). Стоит ли в этой связи применять потенциально конкурентные препараты в сочетании, тем более, что замена их не представляет сложности? Этот вопрос мог бы считаться чисто риторическим, если бы рекомендация применять эритромицин с бета-лактамами при пневмонии не стала практикой, причем на уровне поликлиник. Такой подход представляется сомнительным, недостаточно взвешенным. Особой необходимости в таком сочетании нет. И это не только мнение автора [18, 19]. Кроме того, возможность антагонистического действия должна учитываться при разработке стандартов терапии заболеваний микробной природы.

К вопросу об антагонизме тесно примыкает и роль так называемого индифферентного действия. Тут есть два аспекта. Во-первых, современная методология оценки сочетанного действия не позволяет провести четкую грань между индифферентным и антагонистическим эффектом, когда речь идет о пограничных значениях. Но главное, индифферентное действие означает, что лечебный потенциал реализует один препарат, а второй играет роль только повреждающего агента, он действует на макроорганизм, но не на возбудителя. Индифферентное действие антибиотиков на микроорганизм — это достаточно частый вариант при самых разных сочетаниях antimicrobных агентов. О нем часто упоминают в приведенных выше работах, есть ряд других исследований, в том числе с новыми антибиотиками [43]. Как и об антагонизме, о нем трудно судить в клинических условиях, но он демонстративен *in vitro* и на модельных процессах. Индифферентное действие сочетаний антибиотиков несет в себе негативный для лечебного процесса потенциал. Индифферентность — это достаточно частый удел при витральных исследованиях, модельных инфекциях и, менее демонстративна, в клинических наблюдениях [5, 26, 28, 42].

Еще одним показанием для сочетанного применения antimicrobных препаратов является профилактика резистентности возбудителя к применяемым лекарственным средствам (и не только к ним, хотя параллельная устойчивость возникает реже). В отличие от синергидного действия (по поводу роли которого есть определенные сомнения), возможность ограничения устойчивости микроба при сочетанном применении двух препаратов особых споров не вызывает.

Недостаточно изученным остается вопрос о том, как лучше использовать сочетания антибиотиков по этому показанию.

Обсуждаемый эффект имеет несколько механизмов. Уже обращалось внимание на положительное действие сочетаний в силу неоднородности популяции микроба по чувствительности к каждому из препаратов. В биомассе могут быть как чувствительные к антибиотику, так и малочувствительные и даже резистентные клетки. Это бывает не всегда, но достаточно часто. Авторские исследования этого вопроса показали, что различия между клетками по чувствительности могут быть значительными. Если на питательных средах с антибиотиком в определенной концентрации образуется сплошной газон, то рост колоний можно получить на среде, содержащей в 16–128 раз больше этого же препарата, а иногда отдельные колонии могут образовываться при еще большей его концентрации. Когда на популяцию *in vitro* и *in vivo* действует данный антибиотик, устойчивые клетки в силу подавления основной биомассы микроба получают преимущественные условия для развития; более физиологически активная часть популяции подавляется, происходит селекция часто физиологически инертных устойчивых клеток. В этом случае применение двух антимикробных препаратов позволяет воздействовать на разные по чувствительности клетки микроорганизма, и селекционные процессы не происходят или в значительной степени оказываются ограниченными. Опасность накопления устойчивых к каждому из лекарственных средств клеток возбудителя снижается.

Другой способ предупреждения резистентности к антибиотикам бактерий, на который также обращают серьезное внимание, это ограничение числа мутаций, которые происходят в микробной популяции, особенно при большой биомассе микроорганизма. Мутационная резистентность возбудителей заболеваний человека, в том числе часто возникающая в процессе антибиотикотерапии — это хорошо изученное явление. Она изучена у гонококков, микобактерий, пневмококков, стафилококков, эшерихий, палочек сине-зеленого гноя и др. Описаны супермутирующие штаммы, у которых частота мутаций значительно превышает этот показатель у большинства штаммов вида.

Мутации часто возникают в результате селективного давления антимикробных препаратов или мутагенов иной природы. Но они могут быть и спонтанными.

Рядом исследований было продемонстрировано, что при действии на микробную популяцию *in vitro* и *in vivo* двух антимикробных препаратов число мутаций можно уменьшить, сведя до числа спон-

танных мутаций. Например, было показано, что количество устойчивых клеток (числа мутаций) *P. aeruginosa* к цефтазидиму и ципрофлоксацину можно существенно уменьшить при сочетанном применении их с тобрамицином или друг с другом, в том числе и в случае действия сочетания на супермутирующий штамм [31]. Этот эффект был продемонстрирован в экспериментах *in vitro* и на модельной инфекции лабораторных животных [20].

Особый интерес представляют результаты исследований, выполненных при лечении больных. Их немного. Тем не менее приведены доказательства возможности ограничения числа вторично устойчивых штаммов палочек сине-зеленого гноя, бактерий семейства Enterobacteriaceae, стафилококков, энтерококков, микобактерий к антимикробным препаратам при их сочетанном использовании. Недостатком этих исследований следует признать не всегда убедительные контрольные группы. Тем не менее, было показано, что применение ципрофлоксацина в сочетании с пиперациллином и этих же антибиотиков в виде монопрепаратов можно было достоверно ограничить число устойчивых к ципрофлоксацину штаммов *P. aeruginosa*, грамотрицательных бактерий других родов, которых выделяли из трахеального аспирата больных. Подобный эффект был продемонстрирован и при сочетанном использовании тобрамицина с цефтазидимом, хотя он был менее демонстративным. Ограниченный потенциал сочетаний аминогликозидов с цефалоспорином по их способности ограничивать развитие устойчивости к цефалоспорином у некоторых грамотрицательных бактерий был известен и ранее, хотя в целом их совместное действие на устойчивость бактерий имеет положительный характер. Достаточно убедительно показано, что сочетанное действие пенициллинов и аминогликозидов способно лимитировать количество резистентных энтерококков и степень их устойчивости. Широкое применение сочетаний антимикробных препаратов с целью профилактики вторичной устойчивости возбудителя нашло при патологии желудка, вызванной *Helicobacter pylori*.

Комментировать остальные показания к применению сочетаний антимикробных препаратов нет надобности, они очевидны.

Что же реально сегодня существует в отечественной и зарубежной практике, как реализуются те показания, те критерии, которые представлены выше? Анализ фундаментальных отечественных и зарубежных работ (в первую очередь руководств для практикующих врачей и ряда публикаций обзорного и инструктивного плана) выявил достаточно пеструю картину. С одной стороны декларируется индивидуальный подход к выбору сочетаний антимикробных пре-

Сочетания антимикробных препаратов, рекомендуемые при инфекционной патологии при известном возбудителе (выборочно) [3, 4, 6, 14, 17, 32, 39, 40, 47]

паратов и их доз для лечения конкретного больного. Это «школьная» истина в свое время не без основания привела к исключению из номенклатуры лекарственных форм антибиотиков большого числа фиксированных сочетаний (в США таких было около сотни). Вместе с тем, в анализируемых работах для отдельных назологических форм предложено использовать определенные сочетания антибиотиков в фиксированной дозе, образно говоря, с ограниченной возможностью выбора. Различия часто заключаются в подборе двух (или трех) препаратов, но не применительно к больному, а по предпочтению автора рекомендации. А они совпадают далеко не всегда. Второй момент, который необходимо подчеркнуть — это предложение воздерживаться от комплексной противомикробной терапии во всех случаях, когда достаточна монотерапия. Последнее положение, безусловно, справедливо. Но и здесь существуют определенные различия: перечень заболеваний, при которых сочетание антибиотиков признается полезным или, наоборот, ненужным, у разных авторов далеко не всегда совпадает.

В табл. 5.3 приведены сочетания, которые наиболее часто рекомендуют в руководствах, справочниках и других публикациях подобного рода при некоторых тяжелых заболеваниях бактериальной и грибной природы.

Таблица не претендует на полный обзор тех сочетаний противомикробных препаратов, которые предлагают использовать при различных заболеваниях микробной природы. Ее цель показать многообразие рекомендаций и основные тенденции, которые при этом прослеживаются: достижение бактерицидного эффекта (в том числе за счет потенцированного действия), предупреждение развития устойчивости, а во многих вариантах — преодоление возможной устойчивости. В таблице не приведены сочетания бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз. Они в настоящее время достаточно популярны. Эти препараты по механизму действия действительно являются комплексными, причем логичными. Но в плане обсуждаемой проблемы: монотерапия или комплексная терапия — их рационально отнести к первым хотя бы потому, что эти фиксированные сочетания, применяемые по строго очерченному показанию (преодоление ферментативной устойчивости возбудителя к бета-лактамам антибиотикам за счет предупреждения разрушения ферментом бета-лактамового кольца). Автор позволил себе не приводить сочетания бактерицидных и бактериостатических препаратов (макролидов и бета-лактамов), которые иногда рекомендуют для лечения заболеваний дыхательных путей и инфекций мягких тканей, поскольку их корректность требует подтверждения, а возможность замены не является сложной в исполнении.

Патология	Возбудитель	Сочетание антимикробных препаратов	Примечания
Эндокардит	<i>S. aureus</i>	Оксациллин + гентамицин. Нафциллин + гентамицин. Цефазолин + гентамицин. Ванкомицин + гентамицин	Сочетание оксациллина с гентамицином является общепризнанным. При непереносимости пенициллинов рекомендуют применять ванкомицин. Вместо гентамицина можно использовать другой аминогликозид II поколения
	<i>S. aureus</i> («метициллинрезистентные»)	Ванкомицин + гентамицин Ванкомицин + рифампицин	При терапии ванкомицином и рифампицином может использоваться тобрамицин
	<i>Streptococcus spp.</i>	Бензилпенициллин + гентамицин. Ванкомицин + гентамицин	—
	<i>Enterococcus spp.</i>	Бензилпенициллин (ампициллин) + гентамицин (стрептомицин). Ванкомицин + гентамицин (стрептомицин)	Возможность применения других аминогликозидов оспаривается
Сепсис (см. также эндокардит)	<i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин + гентамицин. Пиперациллин/тазобактам + гентамицин. Цефтазидим + гентамицин	Возможно применение других аминогликозидов II поколения
	<i>E. coli</i>	Ампициллин + гентамицин. Цефотаксим (цефтриаксон) + гентамицин	Возможно применение других аминогликозидов II поколения
	<i>L. monocytogenes</i>	Ампициллин (бензилпенициллин) + гентамицин	—
	<i>Candida spp.</i>	Амфотерицин В + фторцитозин	—

Таблица 5.3 (продолжение)

Патология	Возбудитель	Сочетание антимикробных препаратов	Примечания
Перитонит. Абсцесс(-ы) брюшной полости	Смешанная микрофлора; факультативные и неспорообразующие облигатно анаэробные бактерии	Клиндамицин + гентамицин. Метронидазол + гентамицин. Ципрофлоксацин (офлоксацин, левофлоксацин) + метронидазол. Азтреонам + метронидазол	Возможно применение других аминогликозидов II поколения. Рекомендуют также цефалоспорины III–IV поколений в сочетании с аминогликозидами и (или) противоанаэробными препаратами (метронидазол, клиндамицин)
Пневмония (тяжелые формы)	Сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	Цефотаксим (цефтриаксон) + гентамицин. Офлоксацин (ципрофлоксацин, левофлоксацин) + гентамицин	Возможно применение других аминогликозидов II поколения
	<i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин + гентамицин. Цефтазидим + гентамицин. Цефепим + гентамицин (амикацин)	Возможно применение других аминогликозидов II поколения
	<i>Nocardia spp.</i>	Миноциклин + котримоксазол. Имипенем + амикацин	–
Менингит	<i>S. pneumoniae</i> (устойчивый к бета-лактамам)	Ванкомицин + рифампицин	–
Бруцеллез	<i>Brucella spp.</i>	Доксициклин + стрептомицин. Доксициклин + рифампицин. Котримоксазол + рифампицин	Рассматривается возможность сочетанного применения фторхинолонов с рифампицином и тетрациклинами
Чума	<i>Y. pestis</i>	Ампициллин + гентамицин	–
Микобактериозы	<i>M. tuberculosis</i>	Рифампицин + изониазид. Рифампицин + изониазид + пиперазинид + этамбутол	В зависимости от этапа лечения, чувствительности возбудителя, состояния больного сочетания базовых препаратов варьируют
	<i>M. avium</i> , группа	Кларитромицин (азитромицин) + этамбутол + рифампицин (рифабутин).	Рекомендовано также использовать сочетание макролида с этамбутолом и амикацином

Таблица 5.3 (окончание)

Патология	Возбудитель	Сочетание антимикробных препаратов	Примечания
Микобактериозы	<i>M. fortuitum</i>	Амикацин + цефокситин. Амикацин + имипенем. Кларитромицин + доксициклин.	Возможны другие сочетания с учетом чувствительности микроорганизма к препаратам
	<i>M. ulcerans</i>	Рифампицин + стрептомицин	Терапия болезни Бурли на определенной стадии заболевания для исключения оперативного пособия
Микозы	<i>Aspergillus spp.</i>	Амфотерицин В + вориконазол, каспофунгин + вориконазол	–
	<i>Candida spp.</i>	Амфотерицин В + 5-фторцитозин	–
Муковисцидоз	<i>P. aeruginosa</i>	Цефтазидим + амикацин, пиперациллин + ципрофлоксацин	Синергизм проявляется не часто, трудно доказуем, в основном судят по степени обсемененности мокроты

Эмпирическая терапия с применением сочетания антибиотических препаратов (табл. 5.4) предполагает, что спектр их действия достаточен, чтобы подавить все возможные возбудители процесса. Поскольку практически это нереально, исходят из того, что потенциал антибиотиков, взятых в сочетании, должен обеспечивать действие на наиболее частые возбудители патологии. Кроме того, предпочтительно, чтобы они обеспечивали бактерицидный эффект. Приведенные выше сочетания антибиотиков (выборочно) упоминают достаточно часто, хотя очевидно, что они не оптимальны. Эти сочетания не всегда достаточны по действию на микробы, возбудители патологии; зато их суммарный повреждающий потенциал может быть существенен. Кроме того, необходимо учитывать суммарную стоимость препаратов. На эти факторы ссылаются те, кто склонен оспаривать необходимость сочетанной терапии вместо монотерапии. Таких сравнительных исследований достаточно и в них часто декларируют преимущество одного препарата. S. Patel и L. Saravolatz (США) в одной из недавних работ [29] утверждают, что воспаления мягких тканей, остеомиелит, дивертикулит, воспаление легких, менингит, эндокардит в большинстве случаев не требуют сочетанного

Таблица 5.4

**Сочетания антимикробных препаратов,
наиболее часто используемые для эмпирической терапии
(выборочно) [3, 5, 19, 29, 46]**

Патология	Сочетание антимикробных препаратов
Эндокардит	Оксациллин (нафциллин) + гентамицин (или другой аминогликозид II поколения) Ампициллин + гентамицин. Ванкомицин + гентамицин. Ванкомицин + рифампицин
Сепсис	Цефотаксим (цефтазидим) + гентамицин (или др. аминогликозид II поколения). Пиперациллин/тазобактам + гентамицин. Ванкомицин + рифампицин
Остеомиелит	Ципрофлоксацин + клиндамицин. Ципрофлоксацин + метронидазол
Поражение мягких тканей	Оксациллин + гентамицин (или др. аминогликозид II поколения). Клиндамицин + ципрофлоксацин (офлоксацин)
Пневмония госпитальная	Цефотаксим + гентамицин (или др. аминогликозид II поколения). Цефтазидин + гентамицин
Пневмония внебольничная	Ампициллин + гентамицин. Цефазолин + эритромицин
Менингит	Цефотаксим (цефтриаксон) + ванкомицин. Цефотаксим (цефтриаксон) + ванкомицин + рифампицин. Хлорамфеникол + ванкомицин
Лихорадка неизвестного происхождения	Пиперациллин + гентамицин. Цефтазидим + гентамицин. Ципрофлоксацин + гентамицин

антимикробного лечения. Вполне достаточно применения распространенных и очень часто не самых дорогих антибиотиков (цефалексин, цефазолин, ципрофлоксацин, эритромицин или другие макролиды, ампициллин). Однако при тяжелых процессах авторы, тем не менее, допускают, что следует использовать карбапенемы (антимикробные препараты с наиболее высокой стоимостью), сочетания бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз (пиперациллин/тазобактам, ампициллин/сульбактам). Наконец, авторы допускают и возможность сочетанной терапии, но в редких случаях: при эмпирической терапии остеомиелита костей конечностей сочетанием клиндамицина с ципрофлоксацином, при эмпирической терапии лихорадки неизвестной природы у больных с нейтропенией ципрофлоксацином, ампициллином с клавулановой кислотой и аминогликозидами, при дивертикулите — сочетанием фторхинолонового препарата или

ампициллина, или котримоксазола с метронидазолом. В чем авторы безусловно правы — это в убеждении, что наиважнейшим ориентиром при назначении одного антибиотика или сочетаний препаратов должны быть данные о микробе и его чувствительности к антимикробным средствам.

Приведем некоторые исследования, в которых авторы не смогли в клинических условиях доказать преимущества комбинированной терапии, взяв разные патологии и разные препараты за основу отбора именно этих работ из многих. В одной из них [17] не было отмечено существенных преимуществ терапии сочетаниями бета-лактамов с аминогликозидами по сравнению с монотерапией при заболеваниях легких, мочеполового тракта, мягких тканей, костей и других, вызванных эшерихиями, клебсиеллами, палочками сине-зеленого гноя и некоторыми другими грамотрицательными бактериями. Ампициллин, пиперациллин, цефалоспорины были эффективны так же, как их сочетания с аминогликозидами. Но, тем не менее, у больных с нейтропенией при применении комбинированного лечения смертность заметно снижалась.

Выше обращалось внимание на рекомендации использовать для терапии внебольничных пневмоний сочетаний бета-лактамов с макролидами, т. е. антибиотиков, потенциально конкурентных. В этой связи интересно сообщение о терапии более 500 больных с воспалением легких [19]. Около половины из них получали только левофлоксацин, а остальные — азитромицин с цефалоспоридами или с пенициллинами в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз. Возбудителями заболевания были типичные для данной патологии микроорганизмы: пневмококки, гемофильные палочки, стафилококки и др. Оценивали смертность среди пациентов, продолжительность их пребывания на больничной койке, течение заболевания. По тяжести процесса обследуемые были разделены на несколько групп. У большинства из них различий в результатах терапии одним фторхинолоном или сочетанием препаратов не было. Но среди небольшой группы наиболее тяжелых больных смертность при комбинированном лечении оказалась меньше, чем при монотерапии. К сожалению, авторы не приводят результаты микробиологических исследований у этой группы больных, а без чувствительности возбудителей к применяемым препаратам о причинах полученного эффекта судить трудно.

Не было выявлено влияния офлоксацина на выделение из кала возбудителя брюшного тифа при совместном использовании с азитромицином. Продолжительность госпитализации больных, получавших офлоксацин, азитромицин и сочетание двух препаратов, была сходной [28].

Активность цефепима в сравнении с лечебным действием сочетания пиперациллина с гентамицином была изучена у 111 человек с различной патологией (бронхит, пневмония, фарингит, поражения мочевыводящих путей и др.). Осложняющим фактором была нейтропения — как следствие терапии онкопатологии. По клиническим проявлениям и микробиологическим данным цефепим был так же эффективен, как сочетание пиперациллина с гентамицином.

Аналогичные результаты были получены, когда сравнили эффективность офлоксацина и «стандартной терапии», в том числе сочетанием бета-лактамов антибиотиков с эритромицином при патологии дыхательных путей. Среди возбудителей, помимо наиболее частых пневмококков и гемофильных палочек, были легионеллы и палочки сине-зеленого гноя. Авторы не нашли различий в результатах лечения одним офлоксацином, сочетанием антибиотиков или другими традиционными антимикробными средствами.

Резюмируя, можно отметить следующее.

1. Сочетанное применение антимикробных препаратов было, есть и будет применяться в клинической практике. Существуют инфекции, как правило, тяжелые или трудно излечимые, при которых применение двух (очень редко трех) антибиотиков безусловно целесообразно: энтерококковые заболевания, поражения желудка, вызванные *C. pylori*, туберкулез, бруцеллез и некоторые другие.

2. В значительной части случаев сочетанная терапия имеет серьезные основания для применения, но практически почти всегда существует альтернатива в виде монотерапии — эндокардит, сепсис, смешанные инфекции при поражении органов живота, смешанная инфекция иной локализации при полирезистентной микрофлоре, некоторые варианты менингита и др.

3. Во всех иных вариантах инфекционной патологии предпочтительной должна являться монотерапия, как наиболее безопасная с точки зрения повреждающего действия антибиотиков, а зачастую и более экономически целесообразная.

4. Чувствительность возбудителя заболевания к каждому из взятых в сочетание антимикробных препаратов является важнейшей характеристикой для их рационального выбора. Чем более устойчив микроб к одному из антибиотиков, тем менее целесообразно его применение в сочетании с другим препаратом. Естественно, что речь не идет о сочетаниях бета-лактамов антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз.

5. Хотя методы определения чувствительности микроорганизмов к сочетанному действию антимикробных средств требуют больше трудозатрат, чем просто методы определения чувствительности,

и хотя они не всегда достаточно информативны, их внедрение в практику отечественной клинической микробиологии является полезным и может способствовать повышению эффективности сочетанной утилизации антибиотиков при лечении заболеваний инфекционной природы.

6. Антагонистическое действие противомикробных препаратов является реальностью, с его возможностью необходимо считаться при выборе их сочетаний. В этой связи предпочтение следует отдавать сочетаниям антимикробных соединений, действующих бактерицидно (пенициллины и аминогликозиды, цефалоспорины и аминогликозиды, ванкомицин и аминогликозиды). Антагонистическое действие практически не проявляется при сочетании макролидов, тетрациклинов, хлорамфеникола.

Для исключения антагонистического действия целесообразно проведение микробиологических исследований (см. п. 5).

7. Индифферентное действие двух препаратов на возбудителя следует рассматривать как нежелательное (и с точки зрения повреждающего действия препаратов на организм больного, и в связи с затратностью лечения).

8. Сочетанное использование антимикробных препаратов в уменьшенной дозе не является целесообразным. Каждый из взятых в сочетание антибиотиков следует вводить в полноценной (полной) дозе.

Литература

1. Baltch A. Activities of Daptomycin and Comparative Antimicrobials, Singly and in Combination, against Extracellular and Intracellular *Staphylococcus aureus* and Its Stable Small-Colony Variant in Human Monocyte-Derived Macrophages and in Broth / A. Baltch, W. Ritz, L. Bopp [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2008. — Vol. 52, № 5. — P. 1829–1833.
2. Cappelletty D. Comparison of Methodologies for Sinergism Testing of Drug Combination against Resistant Strains of *Pseudomonas aeruginosa* / D. Cappelletty, M. Rybac // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1996. — Vol. 40, № 3. — P. 677–683.
3. Chamot E. Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia / E. Chamot, E. Amari, P. Rohner, C. Delden // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 9. — P. 2756–2764.
4. Chauty A. Promising Clinical Efficacy of Streptomycin-Rifampicin Combination for Treatment of Buruli Ulcer (*Mycobacterium ulcerans* Disease) / A. Chauty, M. Ardant, A. Adeye [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, № 11. — P. 4029–4035.
5. Cometta A. Monotherapy with Meropenem versus Combination Therapy with Ceftazidim plus Amikacin as Empiric Therapy for Fever in Granulocytopenia

nic Patients with Cancer / A. Cometta, T. Calandra, H. Gaya [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1996, 40, 5. — P. 1108–1115.

6. Cottagnoud P. Vancomycin Acts Synergistically with Gentamicin against Penicillin-Resistant Pneumococci by Increasing the Intracellular Penetration of Gentamycin / P. Cottagnoud, M. Cottagnoud, M. Tauber // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 1. — P. 144–147.

7. Dannaoui E. In vitro Evaluation of Double and Triple Combinations of Antifungal Drugs against *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus terreus* / E. Dannaoui, O. Lortholary, F. Dromer // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 3. — P. 970–978.

8. Gabriel P. Antimicrobial Susceptibility and Synergy Studies of *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from Patients with Cystic Fibrosis / P. Gabriel, J. Zhou, S. Tabibi [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 1. — P. 168–171.

9. Gunderson B. Synergistic Activity of Colistin and Ceftazidime against Multiantibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an In vitro Pharmacodynamic Model / B. Gunderson, K. Ibrachim, L. Hovde [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 3. — P. 905–909.

10. Hermsen E. Levofloxacin plus Metronidazole Administered Once Daily versus Moxifloxacin Monotherapy against Mixed Infection of *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* in an In vitro Pharmacodynamic Model / E. Hermsen, L. Hovde, K. Sprandel [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 2. — P. 685–689.

11. Heyn K. Effect of Voriconazole Combined with Micafungin against *Candida*, *Aspergillus*, and *Scedosporium* spp. and *Fusarium solari* / K. Heyn, A. Tredup, S. Salvenmøster, F. Müller // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 12. — P. 5157–5159.

12. Huang V. Pharmacodynamics of Cefepime Alone and in Combination with Various Antimicrobial against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in an In vitro Pharmacodynamic Infection Model / V. Huang, M. Rybak // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 1. — P. 302–308.

13. Jacqueline C. In vitro and In vivo Synergistic Activities of Linezolid Combined with Subinhibitory Concentrations of Imipenem against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* / C. Jacqueline, D. Navas, E. Batard [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 1. — P. 45–51.

14. Johnson M. Combination Antifungal Therapy / M. Johnson, C. MacDougall, L. Ostrosky-Zeichner [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 3. — P. 693–715.

15. Kohno Y. In vitro and In vivo Activities of Novel Fluoroquinolones Alone and in Combination with Clarithromycin against Clinically Isolated *Mycobacterium avium* Complex Strains in Japan / Y. Kohno, H. Ohno, Y. Miyazaki [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 11. — P. 4071–4076.

16. LaPlante K. Impact of High-Inoculum *Staphylococcus aureus* of the Activities of Nafcillin, Vancomycin, Linezolid, and Daptomycin, Alone and in Combination with Gentamicin, in an In vitro Pharmacodynamic Model / K. LaPlante,

M. Rybak // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 12. — P. 4665–4672.

17. Leibovici L. Monotherapy versus beta-Lactam-Aminoglycoside Combination Treatment for Gram-Negative Bacteremia: a Prospective, Observational Study / L. Leibovici, M. Paul, O. Poznanski [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, № 5. — P. 1127–1133.

18. Lin E. Lack Synergy of Erythromycin Combined with Penicillin or Cefotaxime against *Streptococcus pneumoniae* In vitro / E. Lin, R. Stanek, M. Mufson // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 3. — P. 1151–1153.

19. Lodise T. Comparison of Beta-Lactam and Macrolide Combination Therapy versus Fluoroquinolone Monotherapy in Hospitalized Veterans Affairs Patients with Community-Acquired Pneumonia / T. Lodise, A. Kwa, L. Cosler [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 11. — P. 3977–3982.

20. Macia M. Efficacy and Potential for Resistance Selection of Antipseudomonal Treatment in a Mouse Model of Lung Infection by Hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* / M. Macia, N. Borrell, M. Segura [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 3. — P. 975–983.

21. Malik M. Moxifloxacin Lethality against *Mycobacterium tuberculosis* in the Presence and Absence of Chloramphenicol / M. Malik, K. Drlica // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 8. — P. 2842–2844.

22. Malik M. Lethality of Quinolones against *Mycobacterium smegmatis* in the Presence or Absence of Chloramphenicol / M. Malik, T. Lu, X. Zhao [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 5. — P. 2008–2014.

23. Mercier R. In vitro Activities of a Investigational Quinolone, Glycylcycline, Glycopentide, Streptogramin, and Oxazolidinone Tested Alone and in Combinations against Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* / R. Mercier, S. Penzak, M. Rybak // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, № 11. — P. 2573–2575.

24. Moody J. Sinergism Testing: Broth Microdilution Checkerboard and Broth Macrodilution Methods / J. Moody // Clinical Microbiology Procedures Handbook / ed. H. Isenberg. — 2004. — Vol. 2. — P. 5.12.1–5.12.21.

25. Owens R. In vitro Synergistic Activities of Tobramycin and Selected beta-Lactams against 75 Gram-Negative Clinical Isolates / R. Owens, M. Banevicius, D. Nicolau [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41, № 11. — P. 2586–2588.

26. Pankey G. In vitro Synergy of Ciprofloxacin and Gatifloxacin against Ciprofloxacin-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* / G. Pankey, D. Ashcraft // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 7. — P. 2959–2964.

27. Pankey G. In vitro Synergy of Daptomycin plus Rifampin against *Enterococcus faecium* Resistant both Linezolid and Vancomycin / G. Pankey, D. Ashcraft, N. Patel // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 12. — P. 5166–5168.

28. *Parry C.* Randomized Controlled Comparison of Ofloxacin, Azithromycin, and Ofloxacin-Azithromycin Combination for Treatment of Multidrug-Resistant and Nalidixic Acid-Resistant Typhoid Fever / C. Parry, V. Ho, L. Phuong [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, № 3. — P. 819–825.
29. *Patel S.* Monotherapy Versus Combination Therapy / S. Patel, L. Saravolatz // *Med. Clin. N. Am.* — 2006. — Vol. 90, № 6. — P. 1183–1195.
30. *Perkhofer S.* Posaconazole Enhances the Activity of Amphotericin B against *Aspergillus Hyphae* In vitro / S. Perkhofer, H. Lugger, M. Dierich, C. Lass-Flörl // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, № 2. — P. 791–793.
31. *Plasencia V.* Influence of High Mutation Rates on the Mechanisms and Dynamics of In vitro and In vivo Resistance Development to Single or Combined Antipseudomonal Agents / V. Plasencia, N. Borrell, M. Macia [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, № 7. — P. 2574–2581.
32. *Rahal J.* Novel Antibiotic Combinations against Infections with Almost Completely Resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Species / J. Rahal // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 43, S 1. — P. 95–99.
33. *Rand K.* Synergy of Daptomycin with Oxacillin and Other beta-Lactams against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* / K. Rand, H. Houck // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48, № 8. — P. 2871–2875.
34. *Robertson G.* In vitro Evaluation of CBR-2092, a Novel Rifamycin-Quinolone Hybrid Antibiotic: Microbiology Profiling Studies with *Staphylococci* and *Streptococci* / G. Robertson, E. Bonventre, B. Timothy [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2008. — Vol. 52, № 7. — P. 2324–2334.
35. *Rochon-Edouard S.* In vitro Synergistic Effects of Double and Triple Combinations of beta-Lactams, Vancomycin, and Netilmicin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains / S. Rochon-Edouard, M. Pestel-Caron, J. Lemeland, F. Caron // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2000. — Vol. 44, № 11. — P. 3055–3060.
36. *Saginur R.* Multiple Combination Bactericidal Testing of *Staphylococcus* Biofilms from Implant-Associated Infections / R. Saginur, M. Denis, W. Ferris [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50, № 1. — P. 55–61.
37. *Scheetz M.* In vitro Activities of Various Antimicrobial Alone and a Combination with Tigecycline against Carbapenem-Intermediate or-Resistant *Acinetobacter baumannii* / M. Scheetz, C. Qi, J. Warren [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, № 5. — P. 1621–1626.
38. *Serena C.* Efficacy of Micafungin in Combination with Other Drugs in a Murine Model of Disseminated Trichosporonosis / C. Serena, J. Pastor, F. Gilgado [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, № 2. — P. 497–502.
39. *Steinbach W.* Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis: Utilizing New Targeting Strategies / W. Steinbach // *Cur. Drug Target-Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 5, № 3. — P. 203–210.
40. *Steinbach W.* In vitro Analyses, Animal Models, and 60 Clinical Cases of Invasive *Aspergillus terreus* Infection / W. Steinbach, J. Perfect, W. Schell [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48, № 9. — P. 3217–3225.
41. *Sugar A.* Combination Antifungal Therapy in Treatment of Murine Pulmonary Mucormycosis; Roles of Quinolones and Azoles / A. Sugar, X. Liu // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2000. — Vol. 44, № 7. — P. 2004–2006.
42. *Sugar A.* Effectiveness of Quinolone Antibiotics in Modulating the Effects of Antifungal Drugs / A. Sugar, X. Liu, R. Chen [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1997. — Vol. 41, № 11. — P. 2518–2521.
43. *Sweeney M.* In vitro Activities of Linezolid Combined with Other Antimicrobial Agents against *Staphylococci*, *Enterococci*, *Pneumococci*, and Select Gram-Negative Organisms / M. Sweeney, G. Zurenko // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47, № 6. — P. 1902–1906.
44. *Tam V.* Novel Approach to Characterization of Combined Pharmacodynamic Effect of Antimicrobial Agents / V. Tam, A. Schilling, R. Lewis [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48, № 11. — P. 4315–4321.
45. *Te Dorsthorst D.* In vitro Interactions between Amphotericin B, Itraconazole, and Flucytosine against 21 Clinical *Aspergillus* Isolates Determined by Two Drug Interaction Model / D. Te Dorsthorst, P. Verweij, J. Meis [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48, № 6. — P. 2007–2013.
46. *Thomas J.* Pharmacodynamic Evaluation of Factors Associated with the Development of Bacterial Resistance in Acute Ill Patients during Therapy / J. Thomas, A. Forrest, S. Bhavnani [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 42, № 3. — P. 521–527.
47. *Zhou J.* Antimicrobial Susceptibility and Synergy Studies of *Burkholderia cepacia* Complex Isolates from Patients with Cystic Fibrosis / J. Zhou, Y. Chen, S. Tabibi [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, № 3. — P. 1085–1088.
48. *Yoon J.* In vitro Double and Triple Synergistic Activities of Polymyxin B, Imipenem, and Rifampin against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* / J. Yoon, C. Urban, C. Terzian [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48, № 3. — P. 753–757.
49. *Yustes C.* In vitro Synergistic Interaction between Amphotericin B and Micafungin against *Scedosporium* spp. / C. Yustes, J. Guarro // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, № 8. — P. 3498–3500.

Ошибки в антибиотикотерапии — тема не новая. Она неоднократно обсуждалась в прошлом, об этом пишут и сегодня. Парадокс заключается в том, что об ошибках в антимикробной терапии говорят в тех регионах мира, где достаточно серьезно относятся к изучению резистентности возбудителей инфекций к антибиотикам и клинической значимости этого феномена, где клиническая фармакология является базовой наукой и без нее, без соблюдения ее принципов, не решаются повседневные вопросы терапии заболеваний микробной природы. К сожалению, достаточно часто встречается другая ситуация, когда об ошибках фармакотерапии предпочитают не упоминать — их как бы и нет.

Впрочем, может быть, это на самом деле так? Может быть, действительно, в наше время широкой информированности медицинской общественности о свойствах лекарственных средств проблема ошибок в антибиотикотерапии стала малозначимой, неактуальной? К сожалению, как говорит соответствующий анализ, скорее всего, дело обстоит далеко не столь благополучно, как должно бы быть. Совсем недавно группа голландских ученых изучила адекватность антимикробной терапии в крупном стационаре на 1350 коек [19]. Учитывали выбор антимикробного препарата в соответствии с чувствительностью к нему возбудителя, дозу, режим введения антибиотика, путь введения, продолжительность курса. Особое внимание было уделено целесообразности (нецелесообразности) антибиотикотерапии, наличию показаний к назначению препаратов. В 2007 г. авторы опубликовали результаты своего исследования, и выводы оказались достаточно неутешительными. У 13 % больных были неправильно определены показания к назначению антибиотиков, в 15 % наблюдений был неверно выбран антимикробный препарат, в 9 % его использовали с ошибкой в дозировании и режиме введения и т. д. Наибольшее число ошибок и неточностей было допущено в урологической клинике (более чем у половины больных). Не менее трети больных лечились антибиотиками с теми или иными ошибками в хирургической, терапевтической, ортопедической и некоторых других клиниках. Наиболее благополучной оказалась практика применения антибиотиков педиатрами — «всего лишь» в 22 %

наблюдений антибиотикотерапия была в той или иной степени неточной.

В 2005 г. корейские специалисты (республика Корея) опубликовали результаты изучения антибиотикотерапии тяжелых инфекций, в основном септических осложнений ряда опасных онкологических и хирургических заболеваний [7]. Их вывод был очень тревожным: при лечении 52,8 % больных, которым антимикробная терапия была жизненно необходима, были допущены ошибки. Среди них авторы отметили отказ от применения антимикробных препаратов при наличии показаний к их назначению, применение цефалоспоринов в виде монотерапии при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa* и бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, что с учетом тяжести заболевания было недостаточным, монотерапия аминогликозидами при заболеваниях, вызванных синегнойной палочкой, неудачный подбор сочетаний антибиотиков при множественной устойчивости возбудителя и т. д. В результате в группе больных, у которых антибиотикотерапия была неадекватной, смертность оказалась в 1,5 раза больше, чем в той, в которой антибиотики применяли правильно.

В исследовании, проведенном врачами из США (результаты опубликованы в 2005–2007 гг.), сравнивали эффективность антибиотикотерапии при бактериемии, при неосложненной пневмонии и при тяжелой форме заболевания [13, 14]. Среди факторов, повлиявших на результат лечения, оказались ошибки при выборе и применении антимикробных препаратов. Они, по мнению авторов, были допущены при лечении 13 % больных с легкой формой пневмонии и 28,3 % пациентов с тяжелой пневмонией. Врачи не сумели выбрать адекватную антимикробную терапию при поражениях, вызванных *P. aeruginosa*, в 39 % наблюдений, при поражениях, вызванных (метициллинрезистентным) стафилококком — в 30 %, и в 60 % случаев, когда возбудителями оказались неферментирующие грамотрицательные палочки (помимо *P. aeruginosa*). В результате смертность больных заметно возросла (почти в 2 раза).

Еще в одном исследовании, выполненном в 2005 г., авторы нашли, что при септических заболеваниях, вызванных *P. aeruginosa*, на смертность непосредственно влияли три фактора: дыхательная недостаточность, циркуляторный шок и неадекватная антибиотикотерапия. Последняя отмечалась при лечении 24,5 % больных. В их наблюдениях главные ошибки заключались в неверном выборе антибиотика по спектру его противомикробного действия и в недооценке микробиологических данных о вторичной (индуцированной) устойчивости возбудителя. К сожалению, список подобных работ, опубликованных в последние годы, мог бы быть продолжен.

Подчеркнем еще раз, все публикации вышли из медицинских сообществ, в которых вопросам фармакотерапии, в том числе противомикробной, уделяется серьезное внимание. Есть все основания допустить, что результаты подобных исследований в ряде регионов мира (если бы их проводили) могли бы оказаться хуже — и существенно хуже.

Таким образом, на вопрос об актуальности на сегодняшний день проблемы ошибок в антибиотикотерапии однозначно приходится ответить положительно. Однако ошибки бывают разные. Негативные явления, связанные с фармакотерапией, неизбежны. При всей спорности и внешней медицинской некорректности данного утверждения приходится признать, что ни уровень наших знаний, ни лечебный потенциал современных препаратов, ни глубина обследования больного, даже с использованием ультрасовременных диагностических средств, не дают возможности во всех случаях предвидеть и предупредить повреждающее действие лекарственных препаратов, преодолеть вторичную устойчивость микроорганизмов, доставить антибиотик в место вегетации микроба и т. д. В этом случае брак в работе врача находит свое объяснение и оправдание. Иное дело, когда он является следствием ошибок из-за пренебрежения принципами рациональной антибиотикотерапии, из-за недостаточной грамотности врача в области клинической фармакологии и основ противомикробной терапии, из-за отсутствия надлежащей связи между клиницистом и лабораторной службой, из-за методической неполноценности и незаинтересованности в результатах своей деятельности самой лаборатории, из-за организационных просчетов. А все это реальность — и за рубежом, и в отечественной практике.

В свое время автор суммировал те возможные неточности и ошибки, которые и по многочисленным данным литературы, и по личным наблюдениям являются реальностью при антибиотикотерапии [2, 3]. С определенными уточнениями сегодня они выглядят следующим образом.

Основные значимые неточности и ошибки при антибиотикотерапии

I. Клиническая практика

1. Назначение антибиотика или другого антимикробного препарата при отсутствии показаний, «на всякий случай».
2. Выбор антибиотика без учета спектра его противомикробного действия, без сопоставления спектра с родовой (видовой) принадлежностью микроорганизма.

3. Отсутствие микробиологических данных (во всех возможных случаях) и их неправильное использование (неверное толкование).

4. Недооценка возможности развития вторичной (индуцированной) устойчивости возбудителя к антибиотикам, игнорирование эпидемиологических данных.

5. Неправильно выполненный забор биосубстрата для бактериологического анализа.

6. Выбор дозы антибиотика без учета:

- прямого токсического действия препарата;
- тяжести патологии;
- локализации воспалительного процесса;
- функции экскреторных органов;
- особенностей возбудителя;
- особенностей резидентной микрофлоры больного;
- фармакокинетических свойств препарата.

7. Дозирование по лекарственной форме без учета содержания в ней активного начала.

8. Ошибочная трактовка (нераспознавание) симптомов повреждающего действия антибиотиков, поздняя диагностика осложнений.

9. Игнорирование аллергологического анамнеза.

10. Назначение антибиотика с выраженным органотропным действием без учета состояния органа-мишени.

11. Неполный бактериологический анализ при дисбиозе и, как следствие, ошибочный выбор антимикробного препарата для терапии суперинфекции.

12. Назначение нерационального сочетания антибиотиков или антибиотиков с другими химиотерапевтическими средствами.

13. Необоснованное применение дорогостоящих или труднодоступных препаратов.

14. Несоблюдение стандартов антибиотикотерапии (при их наличии).

15. Низкое качество (недостаточная информативность) стандартов антибиотикотерапии.

II. Микробиологическое обеспечение противомикробной терапии

1. Исследование неадекватного биоматериала (образца, который не может служить источником для выделения возбудителя, или который длительно и ненадлежащим образом хранился).

2. Определение чувствительности к антимикробным препаратам смешанной (ассоциативной) культуры.

3. Определение чувствительности к антимикробным препаратам микроорганизма, не являющегося возбудителем заболевания.

4. Неправильный выбор метода определения чувствительности, использование неинформативного метода.

5. Нарушение техники исследования. Использование некачественных компонентов анализа. Нарушение требований стандартизации исследования.

6. Неправильный выбор антимикробных средств, к которым определена чувствительность микроорганизма (возбудителя).

7. Неверная трактовка полученных результатов.

7.1. Учет результатов при отсутствии надлежащего «газона» микробного роста.

7.2. Учет размера зон подавления роста исследуемой культуры при отсутствии края зоны достаточной четкости.

7.3. Определение чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, которые заведомо дают ложноположительный результат.

7.4. Неправильная трактовка пограничных значений диаметров зон подавления роста микроба.

8. Отсутствие или недостаточное использование контрольных исследований.

9. Чрезмерная продолжительность определения характеристик чувствительности. Отсутствие надлежащего рабочего контакта между клиницистами и микробиологами для передачи предварительных результатов исследований.

Хотя все неточности и ошибки в антибиотикотерапии должны быть признаны недопустимыми и являться объектом организационных и образовательных мероприятий, но если исходить из частоты их проявлений и опасности для больного, следует особо выделить ошибки в неправильном выборе антибиотика, без учета спектра его противомикробного действия и вторичной устойчивости возбудителя, неадекватное дозирование и неумение прогнозировать и своевременно диагностировать повреждающее действие препаратов.

Некоторые аспекты проблемы заслуживают обсуждения.

Вопрос о том, назначать или не назначать антимикробный препарат, для врача достаточно сложен, причем не только в медицинском (лечебном) плане, но и чисто психологически. Отказ от антибиотикотерапии в тех случаях, когда она необходима, встречается редко. Эта ошибка составляет менее 1 % от всех допускаемых врачебных ошибок при антибиотикотерапии. Значительно чаще антибиотики назначают тогда, когда в них нет необходимости. Это достаточно распространенное явление, о котором говорили и говорят все исследователи, изучавшие практику применения антимикробных препаратов. Ошибочный подход в данном случае определяется,

по меньшей мере, двумя причинами. Во-первых, стремлением сделать для больного хоть что-нибудь «позитивное», причем нередко под влиянием самого пациента или его окружения. Во-вторых, достаточно часто, боязнию инфекционной патологии. Антибиотик назначают «на всякий случай» даже при отсутствии реальной опасности инфекционной патологии. В конце 1980-х гг. итальянские исследователи отмечали, что каждый второй ребенок с простудными заболеваниями получает противомикробные средства из-за желания врача «подстраховаться». Это полностью совпадало с ситуацией, наблюдаемой в отечественной практике. Сохранилась она и до сегодняшнего дня. Меняются только пристрастия к отдельным антимикробным препаратам, которые становятся модными, повсеместно используемыми. В числе наиболее частых псевдопоказаний к применению противобактериальных препаратов в амбулаторной практике центральное место занимают острые респираторные заболевания вирусной природы, в стационарах — так называемые чистые операции (в хирургической, офтальмологической, гинекологической и других клиниках). Антибиотики не только применяются без очевидных показаний, но и, поскольку этиологический фактор в таких ситуациях неизвестен, проявляется и другой негативный подход — стереотип в выборе антимикробных препаратов, пристрастие к определенным лекарственным средствам ни медицински, ни экономически ничем не обоснованное. Эта же практика часто имеет место при «эмпирической» антибиотикотерапии. Природа появления подобных предпочтений различна: личный опыт врача, бесперебойное поступление некоторых препаратов в аптеку, агрессивная реклама. В разные годы и в разных регионах эти «пристрастия» различались. В США, Западной Европе были периоды увлечения ампициллином, цефалоспорином I поколения, котримоксазолом, позднее — цефалоспорином III поколения. С широким внедрением стандартов антибиотикотерапии подобная практика стала менее очевидной. В некоторых странах Азии базовыми препаратами длительно были сульфаниламиды, в Африке — природные пенициллины и аминогликозиды I поколения. В практике врачей Ленинграда (Санкт-Петербурга) был период увлечения цефалоридином, затем цефазолином. Долго «в почете» у педиатров был бисептол (триметоприм-сульфаметоксазол), у урологов — налидиксовая кислота. В последние годы в амбулаторной практике заметное место занял амоксициллин. Следует подчеркнуть, что каждый из этих препаратов сам по себе не может вызвать каких-либо принципиальных возражений. Это достаточно проверенные, имеющие вполне определенные показания к применению антимикробные лекарственные средства. Речь идет о стремлении превратить их в «золотую пулю», в лекарство на

все случаи жизни. Амоксициллин — достаточно типичный пример увлечения препаратом без очевидных причин. Антибиотик по своим противомикробным свойствам мало чем отличается от ампициллина, производным которого он является. Реальное отличие амоксициллина от ампициллина только в лучшей биодоступности при пероральном введении и в несколько более длительном выведении, что позволяет вводить препарат не 4 раза (как ампициллин), а только 3 раза в сутки. Зато он значительно дороже. Ампициллин (а следовательно, и амоксициллин) не активен в отношении стафилококков, образующих пеницилиназу, и так называемых «метициллин-резистентных» штаммов. Его активность (а следовательно, и активность амоксициллина) в отношении других кокков (включая гонококки и пневмококки), устойчивых к бензилпенициллину, низкая, не представляющая клинического интереса. Главное преимущество обоих аминокпенициллинов в том (и в этом отличие от бензилпенициллина), что в спектр их противомикробного действия входят некоторые грамотрицательные бактерии (в первую очередь, эшерихии). Это безусловно важное свойство. Но какие основания назначать амоксициллин больным (далее наблюдения автора) с простудными заболеваниями, в том числе детям, при отите, при субфебрилитете с неустановленным происхождением, при нагноении послеоперационной раны (без микробиологического диагноза). Во всех случаях доводом были положительный личный опыт и «не повредит». Последнее, с учетом широкой алергизации к бета-лактамидам, особенно пенициллинам, представляется малоубедительным. Еще раз подчеркнем: речь в данном случае идет не об амоксициллине. Это полезный нужный препарат, когда его используют умело. Но ни он, ни другие антибиотики не являются панацеей на все случаи жизни.

Большая и всеяющая тревогу проблема — выбор антибиотика без учета спектра его противомикробного действия, без сопоставления чувствительности установленного или предполагаемого возбудителя заболевания к антимикробным препаратам и действия (или отсутствия действия) выбранного лекарственного средства на этот микроорганизм. Как уже отмечено выше, все авторы современных публикаций об ошибках в антибиотикотерапии делают акцент именно на данном обстоятельстве [4, 9, 10, 17]. Это наиболее частая ошибка, влекущая существенное увеличение смертности больных при тяжелых инфекциях. Добавим к этому, что, если больной выздоравливает, неадекватный выбор антибиотика ведет к значительному увеличению продолжительности терапии и пребывания пациента на больничной койке, инвалидизации и, что естественно, резкому удорожанию самого лечения.

Среди наблюдений автора (к сожалению, многочисленных) на значение линкомицина при менингококковом менингите, цефалоспоринов I и III поколений при энтерококковых инфекциях, цефотаксима и тетрациклина при процессах, вызванных *P. aeruginosa*, бета-лактамидами при инфекциях, вызванных метициллин-резистентными стафилококками (а зачастую без определения этой характеристики микроба). При острых заболеваниях органов живота, требующих оперативного пособия, при гнойных процессах промежности и нижних конечностей не учитывали возможную роль бактероидов в возникновении заболевания и послеоперационных осложнений; соответствующим был и выбор препаратов. Но даже когда при бактериологической диагностике присутствие анаэробных бактерий было установлено, для терапии оказались выбраны цефазолин, доксициклин, ампициллин, т. е. препараты, практически не действующие на *B. fragilis* и другие виды этой группы. С другой стороны, в практике некоторых медицинских учреждений как средство борьбы с анаэробной микрофлорой стабильно назначают метронидазол, заменяя им отсутствующее бактериологическое исследование (включая определение чувствительности анаэробов к антибиотикам). При этом не учитывают, что анаэробов может не быть, что они не все и не всегда чувствительны к метронидазолу, что сам химиопрепарат обладает повреждающим потенциалом и имеет высокую стоимость.

Сказанное в полной мере включает и такую характеристику возбудителя, как вторичная (индуцированная) устойчивость микроорганизма, которую следует учитывать так же, как и его природную чувствительность. В данном случае все зависит от клинической микробиологической лаборатории, которая в возможно короткие сроки обязана определить чувствительность (резистентность) микроба, выделенного от больного и, что не менее важно, систематически снабжать клиницистов обобщенной информацией о чувствительности к антибиотикам основных возбудителей тех заболеваний, которые, как правило, лечатся в том же медицинском учреждении. То есть речь идет о систематическом отслеживании (мониторинге) резистентности микроорганизмов для текущей ориентации при выборе антибиотиков для лечения больного (так называемой эмпирической терапии) и для решения стратегических вопросов утилизации противомикробных препаратов. Такая практика существует не всегда и не везде. Более того, имеющиеся обобщенные сведения не всегда известны клиницистам и далеко не всегда ими учитываются.

Есть несколько причин, ведущих к данному серьезному просчету в антимикробной терапии: низкая квалификация врача в области клинической фармакологии противомикробных средств, отсутствие

или недостаточное качество внутрибольничных стандартов антибиотикотерапии, плохое взаимодействие клиницистов и клинических микробиологов, неоперативность микробиологической службы [8, 12, 16].

Разрыв между клиницистами и клиническими микробиологами, недостаточное или чисто формальное участие микробиологической службы в лечебном процессе, — это частое негативное явление во многих медицинских учреждениях. Микробиологический анализ вместо того, чтобы быть фундаментом антибиотикотерапии, превращается в источник запоздалой и мало учитываемой клинической информации.

Следует еще раз подчеркнуть: современная антибиотикотерапия невозможна без надежного микробиологического обеспечения. Организационное или методическое несовершенство микробиологической службы, ее оторванность от лечебного процесса является серьезным недостатком, прямо ведущим к нерациональному и неэффективному применению антимикробных лекарственных средств [1, 4, 11, 15, 18].

Для обеспечения полноценной противомикробной терапии микробиологическая лаборатория обязана решить три основных вопроса:

- 1) установить инфекционную природу заболевания (этиологию процесса);
- 2) определить родовую и видовую принадлежность возбудителя;
- 3) установить чувствительность возбудителя заболевания к антимикробным препаратам.

Серьезный недостаток отечественной микробиологической службы, во многом влияющей на ее низкий авторитет в ряде клинических учреждений, заключается в методической узости решения третьей задачи.

1. Информация о чувствительности микроба возбудителя заболевания очень часто поступает в клинику поздно, когда она теряет свою актуальность. Если действовать в рамках формальной методологии, то для получения результатов определения чувствительности микроба к антимикробным препаратам необходимо от 3 до 5 сут. А если учесть, что в бумажной форме ответ забирают из лаборатории в конце рабочего дня, то до лечащего врача он доходит еще позже. На самом деле первая, естественно, предварительная информация может быть представлена микробиологом в клинику уже через сутки. Для получения микробного роста достаточно 16–18 ч (речь, конечно, не идет о длительно растущих микроорганизмах, а о наиболее распространенных — стафилококках, стрептококках, эшерихиях и др.). О родовой, и даже видовой принадлежности микроба

можно судить по характеру роста на правильно подобранных полноценных питательных средах и по данным микроскопии. Если при этом имеются результаты эпидемиологических наблюдений за антибиотикорезистентностью, то предварительное заключение о возможной чувствительности микроба вполне может быть основой для целенаправленного выбора антибиотика уже через 16–18 ч после взятия биосубстрата. Далее есть несколько тактических подходов. Например, используя цитодиагностику чувствительности еще через 6–8 ч можно представить развернутый результат, полностью дающий возможность перейти от эмпирической к взвешенной антибиотикотерапии. Приведен только один из вариантов решения проблемы, фактически их несколько. Разумеется, для этого нужны заинтересованность микробиологической службы, ее кадровые и материальные возможности (чего, к сожалению, часто нет).

2. Существенный недостаток отечественной практики определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, чреватый серьезными ошибками, — это использование только одного метода, диск-диффузионного. Метод дисков обладает рядом несомненных достоинств, он проще, доступнее других, значительно дешевле, трудоемкость его невелика. Но на этом все преимущества заканчиваются. Как видно, к точности, информативности анализа его достоинства отношения не имеют. Здесь нет необходимости детально останавливаться на недостатках метода дисков, как и на достоинствах (недостатках) других методических приемов определения чувствительности возбудителей заболеваний к противомикробным препаратам (это чисто микробиологические вопросы). Подчеркнем только те обстоятельства, которые ведут к ошибочным результатам и о которых должен помнить не только микробиолог, но и лечащий врач.

1. Диск-диффузионный метод определения чувствительности надежен только в тех случаях, когда чувствительность или резистентность микроба очевидны. Всякое приближение результатов анализа к пограничным значениям чревато их ошибочной интерпретацией. При лечении тяжелых больных, во всех клинических ситуациях, когда точность выбора антибиотика жизненно важна, такое приближение может привести к неэффективности терапии.

2. Есть целый ряд микроорганизмов, для которых критерии оценки чувствительности к антибиотикам, определенной диск-диффузионным методом, не установлены. Можно сказать и так: такие критерии («табличные данные») установлены далеко не ко всем используемым препаратам. Всякая попытка в такой ситуации использовать диск-диффузионный метод является неприемлемой.

3. В целом ряде случаев диск-диффузионный метод дает заведомо ошибочный результат. Как правило, речь идет об образовании

зоны подавления роста микроба вокруг диска, размер которой не соответствует фактической устойчивости микроорганизма к препарату. И это далеко не исключение. Так, при определении чувствительности (метициллинрезистентных) стафилококков к цефалоспорином, карбапенемам, макролидам, аминогликозидам часто образуются зоны подавления роста микроба, хотя он к ним устойчив. Метод не обеспечивает корректный результат при определении чувствительности к некоторым антибиотикам энтерококков, листерий, сальмонелл, а также грамотрицательных палочек, образующих широкоспектральные бета-лактамазы.

4. Информативность диск-диффузионного метода в значительной степени зависит от качества расходных материалов и техники проведения анализа, что приводит к получению недостоверных результатов.

«Метод дисков» вторичен. Будучи по сути дела качественным, он всего лишь отражает усредненные результаты определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, полученные методом серийных разведений. Последний является количественным, более точным методом, но, в свою очередь, тоже не безупречным. Поэтому, как всякий «вторичный результат», диск-диффузионный метод всего лишь по точности приближенно отражает точность базового, это «тень» метода серийных разведений. Вот почему в мировой практике диск-диффузионный метод используют хотя и широко, но не заменяя определение чувствительности микроба методом серийных разведений во всех случаях, когда это необходимо.

Для исключения ошибок в антибиотикотерапии метод серийных разведений целесообразно использовать, прежде всего, при лечении тяжелых больных. Он, в отличие от метода дисков, дает количественную характеристику чувствительности. При всей условности метод обеспечивает показатель той концентрации, которая необходима для подавления микроба. Ее можно сравнить с известными данными о фармакокинетике антибиотика (в качественно составленной инструкции по применению и доступных справочниках такие данные имеются). В оптимальном варианте, при наличии микробиологической службы высокой квалификации можно иметь и МПК, и данные о концентрации антибиотика в крови. Их сопоставление — это надежная база для оценки перспективности препарата и выбора дозы.

Метод серийных разведений, в силу большей точности, целесообразно использовать во всех спорных, сомнительных ситуациях. В частности, когда результаты определения чувствительности с применением диск-диффузионного метода представляются ненадежными.

Метод серийных разведений позволяет определять чувствительность к антибиотикам значительно большего круга микроорганизмов, в том числе многих из тех, чью чувствительность диск-диффузионным методом не определяют.

3. Еще один аспект микробиологического обеспечения антибиотикотерапии, негативно влияющий на результаты лечения, порождающий ошибки, — это ограниченность тех характеристик чувствительности, которые в подавляющем большинстве случаев определяет отечественная лабораторная служба: только чувствителен или устойчив микроб к бактериостатическому действию антибиотика. Именно ответ на этот вопрос обеспечивают и метод дисков, и метод серийных разведений. Для лечения значительной части больных этого достаточно. Но когда речь идет о тяжелой патологии, когда переломить течение инфекционного процесса по каким-то причинам не удастся, может возникнуть необходимость в определении чувствительности микроба к бактерицидному действию антибиотиков, бактерицидности крови или даже ее (крови) бактериостатического действия на микроб, образования возбудителем бета-лактамаз широкого спектра, сочетанного действия антимикробных препаратов на патоген. Перечисленные исследования не должны быть рядовыми, частыми (хотя фактически они методически несложны и доступны любой микробиологической лаборатории). Но в критических для больного ситуациях они способны дать важнейшую информацию и радикально повлиять на выбор антимикробного препарата (препаратов) и режима введения.

Качество, полноценность микробиологического исследования зависит не только от лабораторной службы. Не в меньшей степени обеспечение информативного, можно сказать, просто верного микробиологического заключения зависит от клинициста. Его участие в микробиологическом исследовании трудно переоценить, особенно, если иметь в виду существующую практику, которая в ряде случаев ведет к ошибочным результатам. Речь идет о следующем.

1. На исследование берется материал, не содержащий возбудителя заболевания.

2. Взятие биоматериала производится без соблюдения правил асептики, или не обеспечивается предупреждение (ограничение) его контаминации во время забора. В результате сопутствующая микрофлора, часто менее требовательная, чем патогенная, дает при посеве преимущественный рост или даже подавляет рост возбудителя.

3. Период передачи взятого на посев биоматериала затягивается во времени, что приводит к гибели патогенной микрофлоры, и при посеве получают рост контаминирующих микроорганизмов (о них

и об их чувствительности к антибиотикам и дается информация из микробиологического подразделения в клинику).

4. Для сохранения жизнеспособности культур в биоматериале не используют транспортные питательные среды, без чего многие патогенные микроорганизмы быстро погибают.

5. На исследование биоматериал передается в недостаточных для выделения возбудителя количествах. В результате или не удается выделить культуру, или получают рост и определяют чувствительность к антибиотикам вторичной, более жизнеспособной микрофлоры.

6. В ряде клинических ситуаций очень важным элементом обеспечения информативности анализа является взятие контрольных образцов. То есть, помимо забора биоматериала, делают мазок с поверхности окружающих, неизмененных тканей. Результаты посевов сравнивают, и это позволяет исключить из исследования микроорганизмы, которые явно были занесены в биосубстрат при его взятии. За рубежом этот прием нашел особое распространение в офтальмологии. В отечественной практике его используют редко, и это нельзя признать правильным.

7. При заборе биоматериала не учитывают проводимую антимикробную терапию. Чем ближе к моменту введения больному антибиотика производят взятие субстрата для микробиологического исследования, тем вероятнее попадание значимых концентраций антимикробного препарата в питательную среду и его влияние на рост возбудителя. Клиническая ситуация не всегда позволяет воздержаться от введения пациенту антимикробного лекарственного средства перед взятием биосубстрата для посева. Тем не менее, этот фактор должен учитываться. Для бета-лактамовых антибиотиков в оптимальном варианте период между лечебной процедурой и взятием биоматериала должен быть не менее 12 ч, для аминогликозидов, макролидов, тетрациклинов — около суток. Если это невозможно, следует ориентироваться на время полувыведения антибиотика (показатель времени полувыведения препарата T50).

Отсутствие взаимосвязи клинической и микробиологической служб, ограниченная информация о больном и биосубстрате, которую клиницист передает в лабораторию, негативно влияют на микробиологическое исследование и, в конечном итоге, на его результат. В такой ситуации микробиологу трудно оценить адекватность переданного на анализ биоматериала, правильно выбрать объем необходимых исследований, особенно дополнительных, именно тех, которые призваны своевременно и точно выделить вероятного возбудителя и определить его чувствительность к антибиотикам в мак-

симально короткие сроки. Сам выбор метода определения чувствительности (на что обращалось внимание выше) во многом зависит от информации, передаваемой клиницистом микробиологу, а если заострить проблему — от заинтересованности клинициста в быстром получении качественных результатов изучения чувствительности патогена к антибиотикам, а следовательно, в проведении взвешенной антимикробной терапии. К сожалению, реализация сказанного является скорее исключением, чем правилом в практике многих лечебных учреждений.

Недостатки и ошибки, в частности связанные с отсутствием надлежащего взаимодействия клинической и микробиологической служб, приобретают особую остроту, когда речь идет об антибиотикотерапии процессов, вызванных так называемыми требовательными микроорганизмами, особенно неспорообразующими облигатно анаэробными бактериями. Во многом это определяется недооценкой этиологической роли данной группы микроорганизмов и техническими сложностями бактериологической диагностики вызванных ими заболеваний. К сожалению, последнее относится и к определению чувствительности к антибиотикам облигатно анаэробных бактерий. Как уже отмечено выше, эта задача требует специального методического подхода; традиционный метод дисков в данном случае не пригоден. Число лабораторий, в которых владеют методом определения чувствительности анаэробов к антимикробным препаратам, недопустимо мало. Клиническая служба, в свою очередь, редко ставит подобную задачу перед лабораторией.

О «метициллинрезистентности» стафилококков известно более 30 лет [6, 11, 15]. Предложено несколько методов выявления этой устойчивости, дающих возможность путем проведения одного не сложного исследования исключить значительную группу препаратов из числа возможных лечебных средств. Однако до сих пор отмечают, что определение «метициллинрезистентности», а это требует некоторых отступлений от классического диск-диффузионного метода, выполняется с ошибками, и это ведет к неадекватной терапии. Не менее сложные проблемы возникли при определении устойчивости стафилококков к ванкомицину, особенно в силу неоднородности (гетерогенности) популяции *S. aureus* к этому антибиотику. Правда, стандартизированной методики пока не предложено, а популяционным анализом антибиотикорезистентности большинство клинических бактериологов не владеют [11].

Ошибки, приводящие к проявлениям повреждающего действия антимикробных препаратов, наиболее очевидны. По понятной причине они привлекают внимание, хотя нельзя сказать, что их допус-

кается больше, чем, например, при выборе антибиотиков с надлежащим спектром противомикробного действия. Возникновение этих ошибок чаще всего объясняется двумя взаимосвязанными причинами. Во-первых, недостаточным умением врача прогнозировать повреждающее действие антибиотика в конкретной клинической ситуации (иными словами, ограниченным вниманием врача к повреждающему потенциалу лекарственного препарата и к тем условиям, которые способствуют его проявлению). Во-вторых, недостаточным представлением врача о симптомах повреждающего действия антибиотического средства, что ведет к несвоевременной или ошибочной диагностике, если осложнение возникает.

Опасность антибиотикотерапии нельзя преувеличивать (с этим тоже приходится встречаться, и такая позиция, безусловно, является ошибкой), но ее нельзя и преуменьшать. Во всех случаях единственно верным решением проблемы является грамотность врача в клинической фармакологии.

При выборе антимикробного препарата возникает необходимость задаться рядом вопросов: может ли этот препарат представлять угрозу для больного, есть ли условия для проявления его повреждающего действия, какие дозы лекарства могут представлять опасность и при каком пути введения его в организм больного, насколько он сочетается с другими медикаментозными средствами, которые получает больной, и какие осложнения могут в этой ситуации возникнуть. Анамнез в этом случае является очень простым и эффективным способом профилактики повреждающего действия антибиотиков, если его правильно используют.

Приведем характерное **наблюдение**. Больной, мужчина 50 лет, страдавший хроническом бронхите, имел отягченный аллергологический анамнез. На титульном листе его амбулаторной карты было помечено, что больной не переносит стрептомицин. Лечащему врачу и процедурной сестре об этом было известно. В связи с обострением заболевания было принято решение провести антибиотикотерапию. Назначен бензилпенициллин в стандартной дозе. После введения антибиотика больного оставили без наблюдения. Развился анафилактический шок, который привел к драматическим последствиям.

В этом частном наблюдении можно отметить несколько ошибок и неточностей. Во-первых, назначать самый анафилактогенный антибиотик, бензилпенициллин, больному с неблагоприятным аллергическим статусом было заведомо опасно, тем более что каких-либо особых показаний к назначению именно этого препарата не было. Во-вторых, если бы даже такие показания были, следовало убедиться, что больной не сенсibilизирован к пенициллину, и только при благоприятных тестах обосновывать целесообразность назначения

такого антибиотика. В-третьих, больного нельзя было оставлять без наблюдения. Пациенты с отягченным аллергологическим анамнезом должны находиться под контролем при любом инъекционном введении лекарственных средств, тем более бета-лактамов. И всегда должна быть готовность к оказанию экстренной полноценной помощи.

Недостаточное умение видеть симптомы повреждающего действия антибиотиков и правильно их истолковывать является важным элементом возникновения ошибок. Действительно, проявления осложнений не всегда очевидны, их порой достаточно трудно выделить среди многочисленных симптомов основного заболевания. Тем не менее, диагностика осложнений — это жизненная необходимость. Прямое токсическое действие несколько упрощает задачу, поскольку оно специфично. Для выявления симптомов осложнений необходимо помнить о мишенях повреждающего действия антибиотиков в организме человека и реагировать на признаки поражения органов-мишеней. Достаточно сложно провести грань между препаратами различных групп, когда возникают проявления аллергического действия лекарственных средств. На вопрос, какое из них является причиной осложнения, ответить непросто. Принято обращать большее внимание на антибиотики, хотя с этим трудно согласиться. Впрочем, такие антимикробные соединения, как пенициллины, сульфаниламиды, цефалоспорины и нек. др., действительно часто являются причиной аллергических реакций (см. раздел о повреждающем действии антибиотиков).

Выявление третьего типа повреждающего действия (побочного, биологического) возможно только при наличии полноценной микробиологической службы и ее совместной взаимно заинтересованной работы с лечащими врачами. Недостаточное внимание к проявлениям повреждающего действия антимикробных препаратов, а в некоторых случаях просто слабое представление о симптомах осложнений, произвольное толкование, казалось бы, очевидных признаков лекарственной болезни порой приводят к тяжелым последствиям.

Вот несколько **примеров**. Синдром Стивенса — Джонсона, возникший на фоне терапии сульфаниламидами (что характерно для данной группы препаратов), был истолкован как «септические кожные поражения», и больной была назначена более мощная антимикробная терапия. Стафилококковый энтероколит, возникший как суперинфекция при пенициллинотерапии (штамм оказался «метициллинрезистентным»), побудил врачей к выполнению лапаротомии по поводу «острого живота». Бактериологическое исследование было сделано уже после операции. Подростку, у которого развился псев-

домембранозный колит на фоне лечения линкомицином, длительно назначали антимикробные препараты, спектр действия которых не включает *C. difficile*. Предполагали, что у пациента «традиционное» кишечное заболевание. В этих и ряде других наблюдений тактика врача объяснялась недостаточным вниманием к повреждающему действию лекарственных препаратов, о нем не думали, искали другое объяснение патологии. В приведенных примерах осложнения были очевидны, и их тяжесть заставила искать объяснения и решения проблемы. Значительно чаще клинически менее тяжкое повреждающее действие лекарств «тонет» в массе симптомов основного заболевания, оставаясь недиагностированным. Каковы при этом последствия для здоровья пациента, можно только предполагать. Очевидно, что в этих ситуациях не только страдает больной, но и резко возрастает стоимость лечения.

Экономическую сторону противомикробной терапии, равно как и цену ошибок в буквальном смысле этого слова в практике лечебных учреждений учитывают далеко не всегда, или (что типично для отечественного здравоохранения) весь «учет» сводится к запрету на закупку дорогостоящих препаратов и привлечению к оплате родственников больных. Но это совсем не экономически целесообразная практика антибиотикотерапии. Рационализация материальных затрат противомикробной терапии ни в коей мере не должна касаться эффективности лечения или затрагивать права пациентов. Мировой опыт показывает, что это достижимо. В основе экономической политики лежат те же принципы, о которых неоднократно упоминалось выше: рациональный выбор антимикробного препарата, включая его лекарственной формы, дозы, режима и пути введения в организм, профилактика повреждающего действия [5, 8, 17]. И все это при обязательном условии (по крайней мере, декларируемом) соблюдения в полной мере интересов больного, при условии обеспечения полноценного лечебного процесса. То есть фактически речь идет о такой организации терапии (антибиотикотерапии в том числе), которая лимитирует возможность ошибок, просчетов, неточностей. Что стоит за этим?

1. Назначение антимикробных препаратов в соответствии со стандартом лечебного учреждения. Эмпирическая терапия, адекватная установленному диагнозу, предполагает возможность назначения достаточно небольшого круга противомикробных средств, определенного и в соответствии с известной этиологией заболевания (или возможных осложнений), и на основании эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности (в данном регионе, в данном стационаре), и с учетом экономической целесообразности.

В противном случае, при отсутствии стандарта, лечебный препарат назначают или по принципу, «что есть, то и назначаем» или «что нравится».

В уже упомянутом ранее исследовании голландских врачей приводится характерный пример. В стационаре для предоперационной подготовки хирурги использовали до 8 разных препаратов. Проведенный анализ с учетом реальной ценности каждого из них позволил сократить число антимикробных средств до трех. Одновременно был уточнен режим их использования с исключением ненужных длительных курсов. В результате расходы на антибиотики, назначаемые в предоперационном периоде, сократились на 40 000 евро в год.

2. Как известно, стоимость антибиотикотерапии определяется не только расходами на сами препараты, но и теми трудозатратами, которые требуются для их введения больному. Естественно, что парентеральное введение, особенно внутривенное, является более дорогостоящим, чем введение оральных лекарственных форм. Следует отметить, что эта тема достаточно активно обсуждается, и мнение медиков очевидно. Есть ряд клинических ситуаций, когда оральное введение антибиотиков обеспечивает лечебный эффект в полной мере, и есть ряд антимикробных соединений (макролиды, тетрациклины, фторхинолоны), которые во всех показанных случаях, введенные перорально, выполняют свою терапевтическую функцию достаточно успешно. В том же упомянутом выше исследовании число инъекционных введений ципрофлоксацина без ущерба для лечебного процесса было сокращено в 2 раза, их заменили на оральное введение препарата. Это дало годовую экономию в 65 000 евро.

3. Уже подчеркивалось, что увлечение отдельными лекарственными средствами в ряде случаев отражает субъективную оценку врачом какого-либо препарата и не адекватно его истинному потенциалу. Это особенно касается стремления применять «новые» и отказаться от «старых» антибиотиков. Такой подход в принципе порочен. Если только микрофлора чувствительна к «старому» антимикробному соединению, то его потенциал во многих случаях не меньше, а иногда и больше, чем у новых антибиотиков. Яркими примерами являются бензилпенициллин, ампициллин, рифампицин, доксициклин, а при некоторых патологиях — левомецетин (хлорамфеникол). Фактически «старым» антибиотиком является ванкомицин, который переживает сегодня свое второе рождение. Длительное ограниченное применение многих из них привело в ряде случаев к увеличению числа чувствительных к этим препаратам микроорганизмов. Появились новые показания к их применению. Большинство «старых» антибиотиков значительно дешевле сложных в получе-

нии новых препаратов. Все это делает перспективным применение многих из них. Естественно, что фактор чувствительности возбудителей в этом случае является решающим.

4. Эффективность, выверенность и экономичность антимикробной терапии в значительной степени зависят от правильной организации работы микробиологической службы и ее взаимодействия с клиникой. Недооценка роли микробиологов (в том числе низкая самооценка врачей-лаборантов) дорого обходится и больному, и экономике лечебного учреждения. Уже обращалось внимание на то, что переход от эмпирической антибиотикотерапии к целенаправленной (т. е. микробиологически обоснованной) снижает смертность среди больных в 1,5–2 раза. Важность этих аналитических данных невозможно переоценить. Но дело не только в снижении смертности. За этим стоит и количество дней пребывания больного на больничной койке, и необходимость чрезвычайных лечебных пособий, и дополнительное лекарственное обеспечение, и трудозатраты медицинского персонала. Все это уменьшается и лишь только потому, что лабораторное обеспечение антимикробной терапии проводится так, как это положено. И, наоборот, там, где этого нет, затратность лечения (не говоря уже об эффективности) возрастает. Это не всегда заметно, не всегда учитывается, но это так. Все исследователи и в прошлом, и в последние годы единодушны во мнении: микробиологические исследования не только повышают эффективность антибиотикотерапии, но и значительно сокращают количество и дозы вводимых больным антимикробных средств со всеми вытекающими финансовыми последствиями.

5. Для повышения эффективности антибиотикотерапии, ее экономичности и с целью ограничения количества ошибочного или неточного назначения антибиотиков (включая дозирование) необходим систематический эпидемиологический анализ антибиотикорезистентности и в масштабе региона, и в пределах отдельного лечебного учреждения. Эти исследования решают многие вопросы (и не только связанные с утилизацией антибиотиков). Но они, прежде всего, призваны влиять на тактику эмпирической антибиотикотерапии и стратегию профилактики и лечения госпитальных инфекций, которые сегодня являются одной из острейших клинических проблем. Парадоксально: в некоторых странах антибиотикорезистентность включена в перечень проблем национальной безопасности с организацией и финансированием адекватных мероприятий. В то же время в отдельно взятых лечебных учреждениях (не всех, но многих) антибиотикорезистентность является и мало исследуемым, и мало учитываемым явлением.

Только при тесном взаимодействии клиники, клинической фармакологической и клинической микробиологической служб можно эффективно и на оптимальном экономическом уровне решать такую тревожную и затратную проблему, как антибиотикорезистентность, да и проблему утилизации антимикробных препаратов в целом. Отсутствие такого взаимодействия — серьезная ошибка в организации медицинской помощи населению.

6. Рациональная этиотропная терапия требует высокой квалификации врачей и медицинского персонала. Поэтому подготовка специалистов в области противомикробной химиотерапии, обеспечение достаточного уровня знаний врачей всех специальностей, имеющих дело с применением противомикробных препаратов, внедрение современных методов микробиологической диагностики и определения чувствительности возбудителей заболеваний к антибиотикам, внедрение методов определения фармакокинетики антимикробных соединений и использование результатов фармакокинетических исследований в лечебном процессе — все это важнейшие составляющие повышения эффективности и экономичности антибиотикотерапии, ограничивающие ошибки и неточности при ее проведении.

Литература

1. Зуева Л. П. Микробиологический мониторинг и эпидемиологический анализ антибиотикорезистентности микроорганизмов с использованием компьютерной программы WHONET / Л. П. Зуева, М. С. Поляк, Е. Н. Колосовская [и др.]. — СПб., 2005. — 72 с.
2. Поляк М. С. Ошибки в антибиотикотерапии / М. С. Поляк // Антибиотики и химиотерапия. — 1990. — Т. 35, № 8. — С. 48–51.
3. Поляк М. С. Ошибки в антибиотикотерапии / М. С. Поляк // Лекции по фармакотерапии. — 1996. — № 2. — 15 с.
4. Brown D. Comparative In vitro Antimicrobial Activity of Tigecycline, a New Glycylcycline Compound, in Freshly Prepared Medium and Quality Control / D. Brown, M. Traczewski // J. Clin. Microbiol. — 2007. — Т. 45, № 7. — P. 2173–2179.
5. Gross P. Reducing Antibiotic Overuse: A Call for a National Performance Measure for Not Treating Asymptomatic Bacteriuria / P. Gross, B. Patel // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 45, № 10. — P. 1335–1337.
6. Jenkins T. Impact of Routine Infectious Diseases Service Consultation on the Evaluation, Management and Outcomes of Staphylococcus aureus Bacteremia / T. Jenkins, C. Price, A. Sabel [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 46, № 7. — P. 1000–1008.
7. Kang C. Bloodstream Infections Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli : Risk Factor for Mortality and Impact of Inappropriate Initial Anti-

microbial Therapy on Outcome / C. Kang, S. Kim, W. Park [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 2. — P. 760–766.

8. Kollef M. Inadequate antimicrobial treatment: a important determinant of outcome hospitalized patients / M. Kollef // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 32, S 4. — P. 131–138.

9. Lepper P. Consumption of Imipenem Correlates wit beta-Lactam Resistance in Pseudomonas aeruginosa / P. Lepper, E. Grusa, H. Reichl [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 9. — P. 2920–2935.

10. Li J. In vitro Pharmacodynamic Properties of Colistin and Colistin Methanesulfonate against Pseudomonas aeruginosa Isolates from Patients with Cystic Fibrosis / J. Li, J. Turnidge, R. Milne [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45, № 3. — P. 781–785.

11. Liu C. Staphylococcus aureus with Heterogeneous Resistance to Vancomycin: Epidemiology, Clinical Significance, and Critical Assesment of Diagnostic Methods / C. Liu, H. Chambers // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 10. — P. 3040–3945.

12. Merz L. Effect of an Antibiotic Cycling Program on Antibiotic Prescribing Practices in an Intensive Care Unit / L. Merz, D. Warren, M. Kollef, V. Frazer // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 8. — P. 2861–2865.

13. Micek S. Health Care-Associated Pneumonia and Community-Acquired Pneumonia: a Single-Center Experience / S. Micek, K. Kollef, R. Reichley [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 10. — P. 3568–3573.

14. Micek S. Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Inital Antimicrobial Treatment / S. Micek, A. Lloyd, D. Ritchie [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 4. — P. 1306–1311.

15. Miller L. Clinical and Epidemiologic Characteristic Cannot Distinguish Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection from Methicillin-Susceptible S. aureus Infection: A Prospective Investigation / L. Miller, F. Perdreau-Remington, A. Bayer [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 44, № 4. — P. 471–482.

16. Morrell M. Delayng the Empiric Treatment of Candida Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality / M. Morrell, V. Fraser, M. Kollef // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005. — Vol. 49, № 9. — P. 3640–3645.

17. Rice L. The Maxwell Finland Lecture: For the Duration-Rational Antibiotic Administration in an Era of Antimicrobial Resistance and Clostridium difficile / L. Rice // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 46, № 4. — P. 491–496.

18. Scarsi K. Impact of Inactive Empiric Antimicrobial Therapy on Inpatient Mortality and Lenght of Stay / K. Scarsi, J. Feinglass, M. Scheetz [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 10. — P. 3355–3360.

19. Willemsen I. Appropriateness of Antimicrobial Therapy Measured by Repeated Prevalence Surveys / I. Willemsen, A. Groenhuijzen, D. Bogaers [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 3. — P. 864–867.

ГЛАВА 7 | АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ. ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

7.1. Новые антимикробные препараты. Возвращение «старых»

Эта лекция была прочитана автором, а затем опубликована в 2001 году [1]. Хотя прошло немало лет, перечитывая ее, убеждаешься, что многие положения лекции не устарели. Тревоги, которые были высказаны в те годы, во многом остались, появились новые проблемы. А успехи, которые, несомненно, есть, оказались достаточно скромны.

«Мы можем скоро столкнуться с концом антибиотической эры», — заявила в своей статье группа американских врачей, говоря о проблемах антибиотикотерапии, в том числе об устойчивости микроорганизмов, возбудителей гнойной патологии человека. Публикация появилась в декабре 2007 г. и отнюдь не является единственной в своей категоричности. При всей эмоциональности, возможно излишней, в этой декларации есть серьезный смысл. Авторы подчеркивают обстоятельство, которое является очевидным. Число вторично (индуцированно) устойчивых штаммов микроорганизмов медленно, но верно увеличивается. Поиск и внедрение новых противомикробных средств, тех препаратов, которые позволяют преодолеть устойчивость микробов, возбудителей заболеваний человека, уже много лет отстает от развития резистентности, а с каждым годом находить новые антимикробные соединения становится все тяжелее и дороже. Резистентность бактерий и грибов к лекарственным средствам этиотропного действия порождает (и это закономерно) еще одну проблему: все больше заявляют о себе, как патогены, те микробы, которые природно, конститутивно устойчивы к существующим этиотропным лекарственным средствам. Это могут быть вирусы, с которыми человечество еще не умеет бороться, это могут быть грибы, это бактерии тех родов, которые еще вчера не играли существенной роли в возникновении заболеваний, прежде всего гнойных, гнойно-септических, госпитальных.

Так есть ли будущее у противомикробной фармакотерапии?

Не следует воспринимать этот вопрос как сомнение в перспективе самого противомикробного лечения. Оно было, есть и будет. Речь

о другом, о возможности прогресса, о возможности качественного рывка в борьбе с инфекционной патологией. В истории медицины были радикальные события: вакцинация, антисептика и асептика, серотерапия, химиопрепараты, антибиотики. От Дженнера до Флеминга. За этот период, какие-то 200 лет, человечество совершило скачок больший, чем от реторты алхимика до космического челнока. Сама история антибиотиков — это ряд фундаментальных новаций, каждая из которых решала определенную задачу, давала возможность заметно расширить круг заболеваний, лечение которых становилось качественно иным. Вспомним: пенициллин (бензилпенициллин) — стафилококковые, стрептококковые, клостридиальные инфекции, стрептомицин — первая «золотая пуля» в борьбе с туберкулезом, тетрациклины и левомицетин — кишечные инфекции, рифампицин — туберкулез и проказа, клиндамицин и метронидазол — анаэробные инфекции и т. д., и т. п. Создание целого класса полусинтетических антибиотиков (и синтетических тоже), позволило существенно изменить в лучшую сторону труднейшую, драматичную по своему клиническому выражению ситуацию с терапией инфекций, вызванных вторично (индуцированно) резистентными штаммами микроорганизмов. Антибиотическая наука доказала, что каждый новый механизм резистентности бактерий (подчеркнем, бактерий) к антибиотикам может быть преодолен как путем изыскания новых химиотерапевтических средств, так (что главное) путем трансформации молекул уже известных антибактериальных препаратов.

Однако если критично оглянуться на успехи противомикробной терапии последних 20 лет, то приходится еще раз признать, что они скромны. Прежде всего, это касается той области, в которой химиотерапия ранее отличалась наибольшим прогрессом — лечение бактериальных инфекций. В антибиотической терапии грибковых заболеваний успехи всегда были ограниченными, а вирусных инфекций — незначительными. Это может быть проиллюстрировано, по меньшей мере, по трем характеристикам: динамикой клинической значимости новых противобактериальных антибиотиков, количеством новых антимикробных лекарственных средств и самой эффективностью этиотропной терапии бактериальных инфекций.

Было бы не верно, да и не целесообразно делить антибиотики по принципу хуже/лучше (хотя, по мнению автора, трудно представить себе что-либо лучше бензилпенициллина не только вчера, но и сегодня). Подойдем к вопросу с иных позиций. Что реально было предложено существенно значимого для противомикробной терапии после внедрения в клиническую практику фторхинолонов? А им уже

более 20 лет. Безусловно, совершенствуются сами фторхинолоны. Новым модификациям придаются полезные свойства в основном по спектру противомикробного действия. Ведется синтез новых карбапенемов с улучшенными спектром и фармакокинетическими характеристиками. Можно назвать несколько других противомикробных средств. «Несколько шире, немного лучше», это все, что удалось достигнуть за последние годы, да и то преимущественно на основе уже реально существующих структур противомикробных (противобактериальных и противогрибных) препаратов.

Количественная сторона дела лишь отражает тенденции, названные выше. Времена, когда изыскание новых антибиотиков позволяло в течение года из многих тысяч оригинальных соединений выбрать два-три перспективных, прошли. Об их возврате остается только мечтать, причем не только биологам, но и химикам. С синтезом новых соединений дело обстоит не на много лучше.

Наконец, и это, вероятно, самое главное. Анализ многих сотен исследований, выполненных в разных странах, разными группами клиницистов с различными «современными» антибиотиками и их сочетаниями дает одни и те же цифры: клиническая эффективность противомикробных препаратов достигла потолка. Она не меняется. Цифры удручающе сравнимы. Они разочаровывают, но не потому, что они плохи (врачи 1940–1950-х годов о таких результатах могли только мечтать), а потому, что они не обеспечивают врачу победу над тяжелой инфекцией. Она, эта победа, всегда частична, какие бы новые соединения не применялись. Речь, естественно, не идет о терапии относительно легко протекающих инфекций. Здесь эффект близок к 100 %, а неэффективность определяется или наличием осложняющих состояние больного моментов, или элементарными врачебными ошибками. Речь идет о прогрессе противомикробной терапии тяжелых заболеваний септического плана, деструктивных процессов, обширных поражений, вызванных бактериями. Именно в этом случае образовался непреодолимый порог эффективности, выше которого этиотропной терапии перешагнуть не удастся.

Что же — тупик? Это не совсем так. Об этом говорят многочисленные исследования, выполненные в разных странах.

Что же можно обозначить как перспективу противомикробной терапии? С учетом отечественной практики движение вперед представляется: 1) в решении сиюминутных организационно-методических задач (они, в основном, касаются отечественной практики); 2) в реализации ряда очевидных проектов тактического плана, требующих, впрочем, немалых усилий и затрат, и наконец 3) в формировании стратегических направлений развития и радикального

совершенствования фармакотерапии инфекционной патологии. Рассмотрим все три направления с позиции только противомикробного лечения, в первую очередь — в плане утилизации противомикробных препаратов.

Наиболее очевидным и доступным представляется первое направление. Оно, как отмечалось, касается прежде всего отечественной клиники во всем многообразии ее деятельности (включая клиническую фармакологию, клиническую микробиологию, эпидемиологические проблемы и т. д.). Фактически предстоит пройти путь, который уже во многом (но, как представляется, не полностью) пройден в ряде других стран. Он предполагает следующее.

1. Значительное повышение роли клинической микробиологии; внедрение в полном объеме современных методов, определяющих рациональный и своевременный выбор противомикробных препаратов, динамичный микробиологический контроль за ходом противомикробной терапии и ее эффективностью. Необходим решительный отказ от шаблонных, малоинформативных исследований (порой, просто бессмысленных), в основе которых лежит искусственное дистанцирование, разрыв между клиникой и баклабораторией, микробиологом и клиницистом.

2. Организация службы клинической фармакологии, как неотъемлемой части процесса антибиотикотерапии. Объединение усилий клинического фармаколога и клинического микробиолога при формировании вместе с лечащим врачом тактики фармакотерапии любого больного с инфекционной патологией, чья тяжесть или нетрадиционная динамика определяют необходимость отхода от стандарта.

3. Организация перманентной оценки практики утилизации антимикробных лекарственных средств на основе клинических, эпидемиологических и микробиологических данных в каждом лечебном учреждении, в котором антимикробные препараты постоянно реализуются. Формирование и взвешенная динамичная коррекция круга утилизируемых препаратов.

4. Создание системы стандартов по наиболее рациональному использованию противомикробных средств в лечебных учреждениях с учетом их эффективности при определенных нозологических формах и экономической целесообразности. Решительный отказ от волюнтаризма в антимикробной терапии. Создание системы экспертизы практики утилизации противомикробных препаратов.

Каждое из перечисленных положений могло бы быть предметом детализации. Упомянем хотя бы некоторые моменты. Необходимо провести четкий раздел между больными, состояние которых позволяет проводить противомикробное лечение в рамках разработанных

стандартов (протоколов) и теми больными, которые действительно требуют индивидуализации терапии. Первых большинство. Значительная часть (но, подчеркнем, только часть) больных с воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, абдоминальной патологией, инфекцией мягких тканей и др. не требуют внимания ни клинического микробиолога, ни клинического фармаколога. Установленная в рамках стандарта схема антибиотикотерапии, как правило, обеспечивает эффект в традиционные сроки. Все попытки в этих случаях доказать (это делается упорно), что антибиотик «X» лучше, чем антибиотик «Y», как правило, не более, чем откровенная реклама. Иное дело, когда речь идет о больных с тяжелой патологией или той, что принято называть «средней тяжести», когда в состоянии больного, его анамнезе есть отягчающие моменты, когда речь идет о госпитальной инфекции. Стандартизация противомикробной терапии не исключается, но она должна идти с привлечением всего комплекса пособий, обеспечивающих оптимизацию выбора самого препарата и его дозы, с учетом интерференции лекарств, профилактики осложнений фармакотерапии, их своевременной диагностики.

В этом случае участие в лечении всех специалистов необходимо. Оптимально выверенная терапия таких больных обязательно должна включать:

1) выделение возбудителя (возбудителей), причем с получением информации в те минимальные сроки, которые позволяет современная микробиологическая техника (чего на практике нет);

2) определение чувствительности микроорганизма к антимикробным препаратам с установлением минимальной подавляющей концентрации (МПК) во всех случаях, когда патология угрожает жизни больного; при терапии септических заболеваний целесообразно определение бактерицидных концентраций тех препаратов, которые являются наиболее перспективными для терапии конкретного больного;

3) установление фармакокинетических параметров выбранного антибиотика после введения препарата больному; коррекция на их основе дозы (разовой, суточной) и способа введения препарата в организм больного с обязательным достижением лечебного уровня в крови без угрозы возникновения повреждающего действия (т. е. концентрация противомикробного препарата не должна превышать пороговых значений).

4) эпидемиологический мониторинг антибиотикорезистентности и реализация его результатов, особо — при эмпирической антибиотикотерапии.

Названы только те параметры, которые уже сегодня можно установить лабораторным путем в условиях клиники. Но к этому надо добавить, что очень полезная информация заключена в таких характеристиках препаратов как постантибиотическое действие, действие субингибиторных концентраций, внутриклеточная активность и внутриклеточное проникновение, тканевое распределение, органотропность, дисбиотическое действие, лекарственная интерференция и мн. другое.

Сопоставить все это может только профессионально подготовленный специалист или, что правильнее, группа специалистов: клинический микробиолог, клинический фармаколог, в целом ряде ситуаций обязательно должен подключаться эпидемиолог. Это ни в коей мере не умаляет роли лечащего врача, который остается центральной фигурой, кумулирующей всю информацию и реализующий ее комплексом диагностических и лечебных мероприятий.

Сказанным, естественно, не ограничивается решением очевидных для отечественной практики задач. Это лишь фрагмент. Большого разговора заслуживают стандартизация антибиотикотерапии, организация внутрибольничной и региональной политики утилизации противомикробных препаратов, придание проблеме резистентности микроорганизмов масштаба общегосударственной. Заметим, что все перечисленное, это не идеи автора. Это практика, активно реализуемая в ряде зарубежных стран, имеющих право если не гордиться, то по крайней мере положительно оценивать то, что делается в этом направлении. Нам трудно представить себе членов Совета Федерации Российского парламента, обсуждающих проблему борьбы с антибиотикорезистентностью. Сенаторы конгресса США и парламентарии Великобритании это делают. Проблему распространения устойчивых бактерий рассматривают как явление, негативно влияющее на национальную безопасность страны. И это верно.

Перейдем к вопросам более сложным, вопросам пока еще тактического плана, но универсальным для медицины — необходимость их решения несомненна для здравоохранения любой страны.

В антибиотикотерапии бактериальных и грибных инфекций есть ряд тревожных проблем, которые остаются актуальными, исходя из имеющихся посылок, видимо реально решаемых при условии, если к тому будут приложены достаточные усилия и средства. Назовем некоторые из них [1, 6, 8, 10, 11].

1. Проблема антибиотикотерапии инфекций, вызванных « метициллинрезистентными » штаммами стафилококка. Существует различие между нашими возможностями в борьбе с распространенными пенициллиназообразующими стафилококками и (метициллинрезистент-

ными). В первом случае могут быть использованы дозируемые в широких пределах пенициллиназоустойчивые пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, а также ванкомицин, макролиды и линкозамиды и др., во втором — практически только ванкомицин, линезолид, в некоторых ситуациях тетрациклины (доксциклин, миноциклин). Показания для терапии фузидиевой кислотой очень узки, а рифампицин, тетрациклины и фторхинолоны достаточно часто не активны в отношении « метициллинустойчивых » стафилококков. Ванкомицин и линезолид — антибиотики далеко не безобидные, их дозы строго ограничены реальной опасностью повреждающего действия. Препараты дороги, особенно линезолид. К этому следует добавить чисто отечественную проблему — многие микробиологи не считают необходимым уделять внимание этому феномену, ставя под угрозу, тем самым, здоровье и даже жизнь больного.

2. Висцеральные и системные микозы. Успехи в терапии онкопатологии, связанные с применением цитотоксичных препаратов и пособий, обширные оперативные вмешательства, требующие от больного максимального напряжения его защитных сил, трансплантация органов и тканей, обязательно сопровождающаяся применением иммуносупрессоров, другие сходные ситуации способствуют возникновению тяжелых заболеваний грибной природы. Они все более превращаются в серьезнейшую проблему, порой трудно решаемую. Одной из причин для тревожной оценки ситуации является отсутствие или ограниченный потенциал существующих противогрибных препаратов. Противомикробная терапия оказалась недовооруженной, арсенал имеющихся лекарственных противогрибных препаратов не обеспечивает полного воздействия на разнообразные представители патогенной грибной микрофлоры. Их переносимость оставляет желать много лучшего. Достаточно напомнить, что основным противогрибным антибиотиком для лечения глубоких и системных микозов остается амфотерицин В, препарат настолько токсичный, что его введение требует обязательного присутствия медицинского персонала. Несомненным шагом вперед явилось внедрение в практику несколько имидазольных производных, от миконазола до флюконазола и итраконазола. Однако эффективность их при лечении тяжелых инфекций ограничена. В настоящее время используют несколько новых противогрибных препаратов, каждый из которых имеет некоторые преимущества. Существенным достижением являются иммобилизованные лекарственные формы амфотерицина В, которые заметно повышают переносимость антибиотика больным.

3. Энтерококковая инфекция. Речь идет о септических процессах, вызванных *E. faecalis* и *E. faecium*. Выбор антимикробных средств

для терапии энтерококкового сепсиса, энтерококкового эндокардита очень узок. По сути, это или бензилпенициллин, который может быть заменен ампициллином без очевидных преимуществ последнего, или ванкомицин. И пенициллины, и ванкомицин обычно используют в сочетании с аминогликозидами (чаще гентамицином), которые потенцируют действие основных антибиотиков и, возможно, ограничивают развитие к ним устойчивости энтерококков. Тревожной проблемой является устойчивость энтерококков к пенициллинам, а в последние годы и к ванкомицину. Отсюда вытекает ряд очевидных следствий.

1) Больные, сенсibilизированные к бета-лактамам (пенициллинам), могут лечиться только ванкомицином и линезолидом.

2) Ванкомицин — антибиотик, обладающий существенным повреждающим действием. Поэтому он вводится в строго лимитированных дозах. Это ограничивает его терапевтический потенциал.

3) Энтерококки, особенно *E. faecium*, могут быть как конститутивно, так и вторично резистентны к названным антибиотикам. Устойчивость к ванкомицину уже сегодня представляет собой трудную проблему.

4) К антибиотикам аминогликозидам, играющим роль только вспомогательных препаратов, энтерококки часто настолько устойчивы, что потенцирующее действие исключается. В этом случае их применение ничего не дает, кроме повреждающего действия.

Возникает закономерный вопрос, чем же лечить больного, если ситуации, перечисленные выше, являются реальностью. Перед исследователями стоит непростая задача, создать альтернативные препараты. Такие попытки делаются на основе фторхинолонов, карбапенемов, гликопептидов. Ее пытаются решить с помощью небольшого числа новых препаратов (о чем далее).

4. Все большее внимание и с точки зрения этиопатогенеза тяжелых инфекций, и в связи с проблемой антибиотикотерапии привлекает способность определенных микроорганизмов, возбудителей инфекций, образовывать особые структуры — биопленки, препятствующие их контакту с антибиотиком.

Впервые к ним было привлечено внимание в 1984 г. Тонкие микроскопические исследования показали, что биопленки представляют собой морфологически и функционально сложную структуру, состоящую из множества микроколоний, включенных в полимерную матрицу. Покрывая слизистые оболочки, они резко ограничивают функцию подлежащих клеточных структур больного и заметно повышают устойчивость микроба к воздействию экзогенных и эндогенных факторов. В частности, антибиотикотерапия в данном случае

теряет или во многом снижает свой потенциал. Микробы, чувствительные к антибиотику в обычных условиях их культивирования, в биопленках становятся ограниченно чувствительными или просто резистентными.

В настоящее время ведется интенсивное изучение как природы биопленок, так и возможности борьбы с микробами, их образующими. Но вот уже ряд лет вопросы терапии в этой ситуации остаются в фазе поиска их решения. Контроль за динамикой числа микроорганизмов в биопленках в процессе антибиотикотерапии, изучение проникновения в эту структуру антимикробных соединений позволил наметить перспективу использования некоторых фторхинолонов и сочетаний антибиотических препаратов, но и только.

5. Хламидийные, микоплазменные и другие внутриклеточные инфекции. Это сложнейшая проблема, причем не только с точки зрения терапии, но и диагностики. Если найдутся серьезные основания считать хламидии возбудителями «нетрадиционных» процессов (саркоидоз, атеросклероз, бронхиальная астма), то проблема антибиотикотерапии станет еще острее. Речь идет об антимикробных препаратах, способных проникать в клетки и депонироваться в них. Как известно, бета-лактамы, аминогликозиды, т. е. самые применяемые антибиотики в этом отношении далеко не оптимальны. Выбор таких препаратов узок: макролиды, тетрациклины, видимо, в части случаев активны некоторые фторхинолоны. Известно, что при терапии традиционных хламидийных инфекций их эффективность зачастую недостаточна, существует проблема резистентности, которая в силу методических сложностей изучена плохо. Следовательно на повестку дня встает вопрос о хорошо переносимых, пригодных к длительному применению и, что особо важно, высокоэффективных препаратах, активных в отношении внутриклеточно локализованных микроорганизмов, способных проникать в клетки человека в высоких концентрациях, депонироваться в них, не вызывая подавления функции или морфологических изменений самой клетки макроорганизма. Слишком актуальна проблема, чтобы ограничиваться теми антихламидийными препаратами, которые есть сегодня.

6. Внутрибольничные инфекции. Проблема, нашедшая широкое освещение в медицинской литературе. Напомним только, что ключевым ее моментом является полирезистентность возбудителей к антибиотикам. Круг препаратов, которые могут быть использованы при этой патологии имеет очевидную тенденцию — он перманентно сужается. Хотя решение проблемы далеко не только в новых препаратах, но и они необходимый и очень важный компонент предупреждения и терапии внутрибольничных инфекций.

Названные выше проблемы актуальны. Но любой врач может расширить их перечень и будет прав.

Как уже подчеркивалось, традиционным, длительное время эффективным способом решения проблем противомикробной терапии являлось создание и внедрение в клиническую практику новых антибиотиков и синтетических лекарственных средств. При всем критическом отношении к результативности их поиска сегодня следует признать, что определенное, пусть ограниченное продвижение вперед все-таки имеет место. Приведенная ниже краткая характеристика некоторых новых антимикробных соединений не претендует на полноту освещения всей проблемы, однако основные направления исследований и их наиболее значимые результаты названы [4, 11, 15, 16, 20].

Новые карбапенемы. Среди бета-лактамов карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем) представляют собой особую самостоятельную группу антибиотиков. У них есть ряд безусловно общих свойств, типичных для всех бета-лактамовых препаратов: ограниченное прямое токсическое действие, перекрестная сенсibilизация, неэффективность в отношении «метициллинрезистентных» стафилококков. В то же время несколько характеристик носит отличительный характер. Прежде всего, это широкий спектр противобактериального действия, включающий грамположительные и грамотрицательные, аэробные, факультативно анаэробные и облигатно анаэробные бактерии. Удельная активность карбапенемов велика. Вместе с тем, следует реально представлять себе и их ограничительные свойства: при сравнительно широком спектре действия к обоим карбапенемам устойчивы не только «метициллинрезистентные» штаммы стафилококков, но и ряд других бактерий, в первую очередь внутриклеточно паразитирующие микроорганизмы. По мере широкого применения пусть медленно, но растет резистентность к ним, в том числе ферментативной природы. У карбапенемов не оптимальная фармакокинетика, они ограниченно проникают в клетки, не депонируются в них. Спорная позиция, это широкий спектр противомикробного действия: он несет в себе и положительный, и негативный потенциал. Современная тенденция антимикробной терапии — это ее прицельность, направленность на подавление возбудителя (возбудителей), сохраняя в меру возможности нормальную микрофлору организма. Без резидентной микрофлоры человеческий организм нормально функционировать не может. Во всех доступных случаях лучше применять узкоспектральные, а не широкоспектральные противомикробные препараты. Вот почему значительный интерес представляет информация о новых карбапенемах, естественно тех из них, которые

являются шагом вперед по сравнению с имипенемом и меропенемом. Так, эртапенем вводят не только внутривенно, но и внутримышечно. Есть сообщения о возможности создания препаратов для орального введения. Сегодня в эксперименте орально вводимые карбапенемы реальность. Обильна информация о препаратах с новыми фармакокинетическими свойствами, в том числе пролонгированного действия. Некоторые из них активны в отношении «метициллинрезистентных» стафилококков, более активны, чем существующие, в отношении псевдомонад и ацинетобактеров. Будут ли эти лекарственные препараты реализованы в клинике — покажет время.

Новые фторхинолоны. Понятие «новые» применительно к фторхинолонам довольно условное. Их круг очень широк и сообщения о новых соединениях появляются перманентно. Кроме того, ряд препаратов, относительно давно разрешенных к клиническому применению за рубежом, мало известен отечественным специалистам. Фторхинолоны, безусловно, сегодня одна из ведущих групп противомикробных препаратов. Они разносторонне изучены за те 25 лет, которые реально применяются в клинической практике. В отечественной литературе характеристика фторхинолонов детально приведена в монографиях Е. Н. Падейской и В. П. Яковлева (1998, 2003). С точки зрения обсуждаемой проблемы важно подчеркнуть, что молекула фторхинолонов — удобный объект для химической трансформации с приданием новым соединениям важных для химиотерапии свойств. Вспомним в этой связи, хорошо известные врачам нашей страны, «старые» препараты, такие как ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин и нек. др. Обладая очевидным лечебным потенциалом, они, тем не менее, имеют и определенные ограничительные характеристики. Некоторые препараты мало или не активны в отношении пневмококков, стрептококков, энтерококков. К ним устойчивы облигатно анаэробные бактерии. «Метициллинрезистентность» стафилококков часто сопровождается снижением чувствительности и к фторхинолонам. Остается спорной перспектива их применения при микоплазмозах и хламидиозах.

Перечисленные проблемы достаточно эффективно решаются. Прежде всего заслуживает упоминания значительная группа препаратов, уже прошедших клиническое изучение, используемых в зарубежной и, частично, отечественной лечебной практике: левофлоксацин, гатифлоксацин, грепафлоксацин, тровафлоксацин, моксифлоксацин. Все перечисленные препараты более активны, чем их предшественники. Они могут считаться перспективными по своему действию на пневмококки и стрептококки (их МПК в 8–30 раз меньше, чем МПК ципрофлоксацина), а также многие штаммы облигатно

анаэробных бактерий, высокоустойчивых к ципрофлоксацину. В настоящее время получено несколько новых соединений, отличающихся высокой активностью в отношении анаэробов. Показана реальность получения фторхинолонов, активных в отношении энтерококков, включая *E. faecium*, который отличается высокой устойчивостью к широкому кругу антибиотиков разных групп. Привлекают внимание сообщения о возможности синтеза фторхинолонов, активных в отношении микобактерий, в том числе (и это наиболее важно) возбудителей туберкулеза, включая *M. tuberculosis* (C8-ОМе фторхинолоны). Отечественные специалисты уже обращали внимание на возможность применения фторхинолонов при микобактериозах и даже при туберкулезе (как вспомогательных средств). Сегодня можно говорить о принципиальной возможности получения новых противотуберкулезных препаратов целевого назначения.

Заслуживают упоминания оригинальные структуры хинолонов, 6-des F-соединения, отличающиеся высокой активностью и низкой токсичностью (в том числе по действию на суставы). Одно из них уже вышло за рамки доклинического изучения.

Линезолиды и эперезолиды (оксазолидиноны). Обширная группа оригинальных соединений синтетической природы. В течение многих лет они являются объектом химической трансформации с целью придания нужных химиотерапевтических свойств. Линезолид (Zivox) разрешен к клиническому применению. Оксазолидиноны активны в отношении грамположительных бактерий. Линезолид вводится парентерально и через рот. Судя по накопленным данным, он сравнительно хорошо переносится больными (см. повреждающее действие). Оксазолидиноны привлекают особое внимание как препараты, активные в отношении «метициллинрезистентных» стафилококков и ванкомициноустойчивых энтерококков.

Как линезолид, так и другие оксазолидиноны рассматриваются как препараты, перспективные для борьбы с госпитальными инфекциями.

В настоящее время получены новые оксазолидиноны, обладающие активностью в отношении грамотрицательных и облигатно-анаэробных бактерий. Это говорит о перспективе их дальнейшего поиска на основе химической модификации. Но внедренным остается пока только линезолид.

Кетолиды. Полусинтетические антибиотики макролидной группы, близкие по своей структуре к эритромицину и другим 14-членным макролидам. Механизм действия кетолидов отличается от действия других антибиотиков этой группы иным связыванием с 50S-субъединицей рибосом, что позволило исключить или существенно

ограничить возможность перекрестной устойчивости к ним бактерий. Кетолиды вышли за рамки доклинического изучения. В клиническую практику внедрен телитромицин. И этот препарат, и другие кетолиды рассматриваются как альтернатива традиционным макролидам в случае устойчивости к ним возбудителя. Отмечена высокая чувствительность к телитромицину риккетсий, бартонелл, коксиелл (достоверно большей, чем к эритромицину). Телитромицин найден активным в отношении микоплазм и хламидий. В то же время кетолиды не решают проблемы «метициллинрезистентности» стафилококков. Их действие на ванкомициноустойчивые энтерококки ограничено и, судя по ряду данных, недостаточно для решения проблемы энтерококковых инфекций.

Липосомальные лекарственные формы антибиотиков. Метод включения лекарств в искусственные фосфолипидные пузырьки (липосомы) был предложен около 30 лет назад. Липосомы рассматривались прежде всего как своеобразное транспортное средство, меняющее распределение препаратов в организме, повышающее их трансмембранную проницаемость и предохраняющее лекарства от инактивации. Однако в дальнейшем и в эксперименте, и в клинических условиях кроме того было показано, что лекарственные средства, включенные в липосомы, вызывают меньше осложнений, лучше переносятся больными. Последнее для определенных antimicrobных препаратов имеет большой практический смысл. Закономерно, что внимание разработчиков сосредоточено в первую очередь на возможности получения липосомальных лекарственных форм противобактериальных антибиотиков аминогликозидов и противогрибных антибиотиков полиеновой группы. Среди первых — гентамицин и канамицин, среди полиенов — амфотерицин В и нистатин. Однако круг исследований не ограничился только этими препаратами. В последние годы появились сообщения об иммобилизации в липосомах фторхинолонов (офлоксацин) и противотуберкулезных средств.

Наиболее значимые результаты получены с липосомальными лекарственными формами амфотерицина В, которые уже используются в клинических условиях. Существенное снижение числа и тяжести токсических проявлений, лучшая фармакокинетика позволили расширить круг показаний и повысили эффективность амфотерицина В. Как известно, этот антибиотик является базовым при лечении системных микозов, он вводится внутривенно, но повреждающее действие существенно ограничивает возможность использования нативного препарата. Поэтому можно считать, что липосомальные лекарственные формы амфотерицина В представляют собой серьезный шаг вперед. Однако препараты подобного рода очень дороги, что пока ограничивает их утилизацию.

Остальные лекарственные формы антибиотиков в липосомах не вышли за стадию предварительного изучения. Их результаты подтверждают лучшую биодоступность липосомального гентамицина в клетки и более эффективное подавление им внутриклеточно расположенного возбудителя. Путем липосомальной иммобилизации удалось заметно улучшить фармакокинетику нистатина. Но технологические проблемы и экономика не позволили перейти к их внедрению.

Квинопристин – дальфопристин (Синерцид). Комбинированный антибиотический препарат, состоящий из двух природных антибиотиков стрептограмин. В строго определенных соотношениях (оптимально 3 : 7) они активны по действию на стафилококки, включая (метициллинрезистентные), и энтерококки, в том числе ванкомицинустойчивые. Последнее обстоятельство послужило основной причиной для одобрения клинического применения препарата, названного Синерцид, за рубежом. Антибиотик вводят внутривенно. Он является препаратом резерва и используется только в случае невозможности применения базовых антибиотиков. Причинами этого являются его повреждающий потенциал, вероятность быстрого развития устойчивости бактерий к антибиотику, а также экономические соображения.

Другие антибиотики [4,7, 9, 12, 19, 26]. Объектами изучения являются новые гликопептиды, призванные заменить ванкомицин и тейкопланин, антибиотики липопептидной структуры (изучены телованцин, рамопланин и др.). Возродился интерес к даптомицину, в основном, в связи с его действием на энтерококки (в том числе ванкомицинустойчивые) и резистентные стафилококки. Вновь возник интерес к тетрациклинам. Найдены новые сферы применения доксициклина и миноциклина [11, 15]. На основе последнего получено новое соединение, глицинциклин, получивший название тигециклин. Его преимущество заключается главным образом в том, что штаммы бактерий, устойчивые к тетрациклинам, могут быть чувствительны, причем достаточно часто к тигециклину. Это определило его перспективу, в частности, при лечении инфекций, вызванных «метициллинрезистентными» стафилококками. Есть данные об его активности в отношении ванкомицинрезистентных энтерококков.

Этот перечень может быть продолжен [4, 22, 23, 24]. Многие материалы о новых препаратах приведены в предшествующих разделах настоящего издания.

До сих пор речь шла об очень важных и, тем не менее, частных вопросах противомикробной терапии. Оглядываясь на весь относительно длительный период ее развития, можно с большой долей вероятности допустить, что многое может быть реализовано. Рано или

поздно внимание к эффективной антибиотикотерапии в нашем отечестве будет привлечено в большей степени. Не вызывает сомнений способность современной органической химии вкупе с фармакологией и химиотерапией расширить круг препаратов, предназначенных для лечения тех или иных инфекций бактериальной и грибной природы, как бы это не было сложно.

Есть, однако, проблемы архисложные, но решать которые придется, поскольку медицина не может остановиться в своем развитии. Первая, наиболее очевидная проблема, это фармакотерапия вирусных инфекций. Она столь широко обсуждается, ей уделяется столько внимания, что затрагивать проблемы химиотерапии вирусных заболеваний не представляется необходимым. Это особая тема. Хотелось бы вернуться к бактериальным инфекциям. Как уже отмечено, прогресс в антимикробной терапии этих патологий последние годы недостаточен. Внедрение новых препаратов, к которым нет устойчивости возбудителя, по большому счету, ничего радикального не дает. Отсюда и возникает вопрос, есть ли у нее перспектива. Думается, что очень больших успехов ждать не приходится, если рассчитывать на поиск новых антибиотиков или синтетических противомикробных препаратов. Такое направление может быть полезным, об этом уже говорилось, но не более того. Куда более перспективно осмыслить, почему антимикробный препарат при, казалось бы, оптимальном варианте его использования бывает не эффективным. Не менее важно спросить и о другом, почему иногда антибиотик хорошо действует тогда, когда по объективным критериям выбранный препарат действовать не должен. Это не такой уж редкий вариант и, надо прямо сказать, те, кому очень не хочется постигать основы клинического применения противомикробных средств, в своей аргументации неплохо это обстоятельство эксплуатируют. Впрочем, оставим это на их совести. Ответы на поставленные вопросы в ряде случаев, безусловно, есть, и тем не менее, анализ этой ситуации показывает, что при относительно неплохом представлении о противомикробном действии антимикробных средств *in vitro*, оно далеко не полно о действии *in vivo*. Ни в коей степени не подвергая ревизии основу основ рациональной антибиотикотерапии (роль чувствительности возбудителя, дозирование на основе фармакокинетических характеристик препаратов, предупреждение их повреждающего действия) следует признать, что известные положения это не все, что определяет эффективность антимикробного соединения в организме больного. Сказанное стало четко контурироваться, когда проявились такие феномены, как постантибиотическое действие, эффект субингибитор-

ных концентраций, адаптивная устойчивость, когда стали очевидны очень сложные процессы при взаимодействии антибиотиков и многочисленных защитных систем макроорганизма, когда установили иные нетрадиционные и необычные механизмы противовоспалительного действия антибиотиков, наконец, когда возникло понимание зависимости между концентрацией антибиотика в крови и мутацией микроорганизма. Накоплена огромная, казалось бы, важнейшая в практическом плане информация. Однако она не систематизирована и не обобщена, а следовательно при терапии больных не может быть или почти не может быть реализована. Даже такое сравнительно хорошо изученное явление, как постантибиотическое действие, пока нашло отражение только в осторожных попытках уменьшить число введений аминогликозидных антибиотиков с целью предупреждения их ото- и нефротоксического действия. И то этот вопрос дискутируется уже много лет.

Совершенно очевидно, что во взаимодействии антибиотиков и тех структур, которые определяют защиту больного от инфекции, заложен серьезный потенциал. Понимание того, как, при каких условиях интерференция ведет к потенцированному эффекту, а когда вещества конкурентны, антагонистичны — это важнейший элемент продвижения вперед противомикробной терапии. Как уже подчеркивалось, подобные исследования при всем их изобилии носят разрозненный характер и, к сожалению, в основном за рубежом.

Вместе с тем, важность этого направления может быть достаточно проиллюстрирована, в том числе исследованиями последних лет. Например, большой интерес представляет взаимодействие антимикробных пептидов млекопитающих и антибиотиков. Мы не очень много знаем о роли многочисленных антимикробных пептидов млекопитающих в борьбе с патогенной микрофлорой, а ведь их более 15, различных и по структуре, и по активности. Микробоцидное действие пептидов сомнений не вызывает, равно как и потенциальная эффективность при самых различных инфекциях. Недаром некоторые из них, например, дефенсины и, что важнее, их синтетические аналоги рассматривают как возможную новую группу противомикробных лекарственных средств. Экспериментально установлено, что они находятся в непростоом взаимоотношении с антибиотиками. Действие может быть и синергидным, и конкурентным, и индифферентным.

Сказанное свидетельствует о том, что развитие новых направлений в антимикробной терапии инфекций возможно. Насколько эффект окажется значимым, покажет время.

7.2. Перспективы лабораторного обеспечения антимикробной терапии. Принцип достаточности

Этот подраздел отражает взгляды автора, во многом не самые положительные, на такой важный раздел клинической практики, как выбор антибактериальных препаратов для терапии больных с учетом чувствительности к ним возбудителя заболевания. Речь не идет о каком-то новом материале. Фрагменты этой части работы публиковались и докладывались на встречах специалистов, в том числе всероссийских [2, 3]. Тем не менее есть необходимость сделать попытку представить их в «концентрированном» виде.

Основная мысль, которая лежит в основе критичного подхода, заключена в том, что вся современная методология выявления резистентности (или чувствительности) микроба — возбудителя заболевания к антибиотикам (а следовательно, и выбора антибиотика для лечения больного) базируется на предположении, что существует некий виртуальный человек с некоей теоретической фармакокинетикой, и усредненные показатели содержания в крови (хотя бы в крови) антимикробного вещества могут быть ориентиром для сопоставления с концентрацией, подавляющей возбудителя. По сути, нарушен важнейший принцип медицины — индивидуальность лечения конкретного человека и, к тому же, на основе спорных критериев.

Напомним, что точность выбора антибиотика и его дозы определяется тем, способен ли он создать в очаге воспаления, в месте локализации патогенного микроорганизма концентрацию, достаточную для подавления этого микроба, при том непременно условии, что в этой концентрации антибиотик не опасен для больного. Простая, понятная каждому врачу истина.

Что же происходит на самом деле? Оценивая чувствительность возбудителя к антибиотикам, исходят не из того, сколько реально в организме больного, в пораженной ткани в первую очередь, содержится антимикробного препарата, а из предположения, что он там должен быть именно в нужной концентрации. При этом речь идет даже не о «теоретической» концентрации у данного пациента, а у некоего «усредненного» больного вне зависимости от того, какова истинная фармакокинетика препарата у конкретного человека с его возрастом, массой тела, патологией, функцией экскреторных органов, локальными изменениями, сопутствующей терапией и всем тем, что, как отмечалось выше, способно радикально эту фармакокинетику изменить. Определяя методом серийных разведений минимальную подавляющую концентрацию или «производное» от

МПК — диаметр зоны подавления роста при использовании метода дисков ту и другую величину как бы сопоставляют с предположительной концентрацией и, образно говоря, если МПК меньше этой концентрации, то микроб чувствителен, если больше — то нет. Отсюда делается вывод: препарат в терапевтической дозе пригоден или не пригоден. Могут заметить, что не все так просто. Это верно, есть несколько уточняющих моментов, но по сути, принципиально, они ничего не меняют. Критерии чувствительности устанавливают именно так, и саму чувствительность конкретного возбудителя определяют таким образом, основываясь на этих критериях.

Можно пространно перечислять «слабые места» обоих основных методов определения чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам. Об этом уже говорилось ранее в этой книге, да и в работах многих других авторов. Достаточно вспомнить, что метод серийных разведений представляет в техническом плане стабильную систему, в которой весь период исследования поддерживается практически не меняющаяся концентрация антибиотика или меняющаяся (если препарат нестабилен) в динамике, ничего общего не имеющей с характером изменений концентрации антибиотика в организме человека. Используемый инокулюм и качественно, и количественно мало чем напоминает популяцию, вегетирующую в крови и (или) других биосубстратах. А все предложенные разными авторами «динамичные системы» для оценки противомикробного действия антибиотиков на микробы сложны, не стандартизованы и могут использоваться только для научных целей. Метод серийных разведений требует строгого соблюдения всех требований к условиям и технике проведения анализа (что абсолютно верно, иначе получение нужной информации невозможно), но это, в свою очередь, исключает любой элемент индивидуализации исследования применительно к конкретному больному, к конкретной клинической ситуации.

Еще хуже дело обстоит, когда речь идет о тех данных, которые получают методом дисков. Как известно, эти результаты всего лишь отражение показателей, которые получают методом серийных разведений. Диск-диффузионный метод, говоря условно, это прием, с помощью которого получение нужной информации делают более простым и дешевым, но критериями анализа все равно остаются МПК. При этом теряется количественный компонент исследования. Формально диаметр зоны подавления роста микроба при использовании метода дисков — это отражение МПК, определяемой методом серийных разведений. Чем больше МПК, тем меньше зона, и наоборот. Фактически такая зависимость существует как тенденция, как

принципиальная, но не количественная закономерность. Если сказать точнее, зависимость концентрация — диаметр зоны может быть адекватной, т. е. пропорциональной, но только в ограниченном диапазоне концентраций, при этом индивидуальной для каждого антимикробного вещества и для каждого штамма. А учет этого фактора лежит вне возможностей диск-диффузионного метода. Раз так, то все, что позволяет дать метод дисков, это ориентировочная чувствительность (или устойчивость) штамма к антибиотику с существенной вероятностью ошибки во всех случаях, когда речь идет о размере зон подавления роста, приближающегося к пограничным значениям. Если немного утрировать, метод дает надежную информацию, когда зоны подавления роста микроба нет (микроб устойчив) или зона очень велика (микроб чувствителен). Это преувеличение, но оно отражает потенциал подобных исследований. Поясним, почему.

Вопросы зонообразования при диффузии антибиотиков в засеянный микробом питательный агар давно интересуют микробиологов. Диаметр зон подавления роста исследуемых культур, в том числе и референс-штаммов, определяют не только для оценки чувствительности к антибиотикам возбудителей заболеваний, но и при определении содержания антибиотиков в биосубстратах, в лекарствах, лекарственных формах и полупродуктах при получении антимикробных соединений. Этот показатель широко используют при изыскании новых антибиотиков. В нашей стране данной проблемой занимались такие крупные специалисты, как З. В. Ермольева, Л. М. Якобсон, В. М. Григорьева, С. М. Чайковская. Единственным монументальным отечественным изданием, посвященным микробиологическим аспектам определения антибиотиков, остается книга В. С. Дмитриевой и С. М. Семенова (1965). Немало внимания уделили зонообразованию зарубежные исследователи. Автору и его коллегам (И.А.Цветкова, С.В.Азанчевская) тоже пришлось заниматься этой проблемой, ее теоретическими и практическими аспектами. В последние годы, в частности, основное внимание было сосредоточено на зонообразовании при диффузии антимикробных препаратов из индикаторных дисков. Не останавливаясь на многих фактах, которые описывают процесс зонообразования, выделим те из них, которые имеют прямое отношение к проблеме точности и информативности диск-диффузионного метода.

1. При диффузии антибиотиков из дисков в питательный агар концентрация в последнем (далее будет использоваться термин «гель», что соответствует истинному химическому состоянию агаризованной питательной среды) является величиной переменной. На протяжении всего периода формирования зоны подавления роста

микроба концентрация меняется. Чем ближе участок геля к диску, тем она больше, чем дальше — меньше, при этом она непостоянна. Динамика содержания антибиотика в каждой конкретной точке для каждого препарата различна. Установлены три варианта функции время — концентрация. Первый характеризуется постепенным увеличением концентрации антибиотика в геле. После достижения максимального значения она постепенно снижается. За период образования зоны подавления роста микроба этот процесс идет перманентно, т. е. концентрация все время является меняющейся величиной. Такой вариант прослежен при диффузии в гель ампициллина и азольных противогрибных соединений. Другой вариант характеризуется увеличением концентрации антибиотика в геле до определенного максимума, и далее она не меняется. Естественно, что речь идет только о периоде, необходимом для образования зоны, а это для противобактериальных антибиотиков не более 16–18 ч. Имеются в виду те микробы, чувствительность которых принято изучать с использованием диск-диффузионного метода. В авторских экспериментах второй вариант был прослежен при использовании дисков с аминогликозидами. Третий вариант изменения концентрации в геле был отмечен при изучении диффузии из диска ванкомицина. Он имел промежуточный характер: вначале увеличение концентрации, затем какое-то время поддержание ее на определенном уровне, а затем постепенное снижение вплоть до момента формирования зоны.

Что необходимо подчеркнуть на основании этих данных с точки зрения обсуждаемой проблемы: если содержание антибиотика в геле в период формирования зоны подавления роста микроба — величина переменная, значит, подавление роста микроба в пределах зоны является следствием действия на микроорганизм в различные промежутки времени разных концентраций антибиотиков. В этой связи уместно вспомнить, что МПК, т. е. базовая информация для критериев чувствительности микроба к антибиотикам, определяемой методом дисков, является результатом действия на микроорганизм стабильной концентрации препарата в течение всего периода формирования этого показателя.

2. Критерии чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (то, что в обиходе называют «табличными данными», с которыми микробиолог сравнивает полученные диаметры зон подавления роста выделенного штамма) являются общими для микроорганизмов одного рода, реже вида, а иногда являются общими для многих родов. Вспомним хотя бы семейство *Enterobacteriaceae*. Такой подход предполагает, что процесс формирования зоны является для микроорганизмов определенной группы однотипным. Зави-

симость между концентрацией и размером зон должна быть сходной для каждого штамма, причем в диапазоне тех концентраций, которые формируют зону подавления роста. Если нет пропорциональности между размером зоны и концентрацией, то получаемые результаты некорректны. Если для каждого штамма при прочих равных условиях зависимость между концентрацией антибиотика и величиной зоны подавления роста индивидуальна, то результат во многом может оказаться случайным и несопоставимым (в том числе с теми показателями, которые приведены в таблицах в качестве критериев чувствительности). Если изобразить зависимость между размером зоны и концентрацией антибиотика в системе координат, отложив на оси абсцисс размер зоны подавления роста, а на оси ординат — логарифм концентрации, то в идеале должна получиться прямая зависимость, причем прямая в истинном понимании слова. В аналитической микробиологии ее называют кривой зависимости. Во-первых, потому, что если брать не логарифм концентрации, а просто ее величину (например, мг/мл, или мкг/мл, или ЕД/мл), то зависимость приобретет параболический характер (выпрямленного участка практически не будет). Но не менее важно и то (во-вторых), что с использованием логарифма концентрации проблема «прямой» решается только на определенном участке, т. е. выпрямленный участок кривой имеет ограниченную протяженность. Отсюда вытекает важное обстоятельство. Если чувствительность микроорганизмов к определенному антибиотику устанавливается по фиксированным критериям, т. е. по табличным показателям, которые определяют чувствительность (устойчивость, промежуточный характер чувствительности), то для всех штаммов зависимость между размером зоны подавления роста и концентрацией антибиотика должна быть однотипной. Это означает, в свою очередь, что кривые зависимости должны быть параллельны (иметь одинаковый наклон по отношению к оси), при одинаковой чувствительности (МПК) совпадать по размерности и иметь сходные «выпрямленные» участки кривой. Проведенные исследования показали, что на деле все обстоит не так благополучно, и результаты далеки от идеала (если не сказать больше). Прежде всего, было отмечено, что кривая зависимости концентрация — размер зоны имеет три участка:

- 1) средний, выпрямленный, отражает пропорциональность обеих величин;
- 2) верхний отрезок кривой, угол наклона которого велик и стремится к вертикальному расположению по отношению к оси абсцисс: в этом случае различие в диаметрах зон подавления роста минимально (оно стремится к нулю);

3) нижний отрезок кривой, наоборот, имеет малый угол наклона, при котором разница в диаметрах зон чрезмерно возрастает.

Проследить зависимость между концентрацией и размером зоны подавления роста на обоих крайних участках кривых сложно или невозможно. Такая кривая зависимости не является чем-то новым, она известна по результатам изучения диффузии антибиотиков в гель из других резервуаров (лунок, цилиндров), в частности, при определении концентраций антибиотиков в биосубстратах. Показано только, что из дисков процесс идет таким же образом. Важно другое: сами кривые были различны; они имели разный наклон всех трех участков в зависимости от того, какой штамм изучался. Это были взятые в исследование микроорганизмы разных таксономических групп, это были штаммы одного вида, использовались бактерии с близкой или разной чувствительностью к одному и тому же антибиотику, — но кривые имели отличающуюся протяженность выпрямленного участка, участок этот был выявлен при различных (не совпадающих) концентрациях антибиотика и, что наиболее важно, кривые в целом и их выпрямленные фрагменты не были параллельны. Угол наклона участков кривых был различен, иногда весьма значительно.

Приведенный на рис. 7.1 частный пример в какой-то степени отражает многообразие возможных вариантов. Полученные данные свидетельствуют о возможности существенных ошибок при трактовке диаметров зон в случае тестирования чувствительности микроба к антибиотикам диск-диффузионным методом. Для однотипных по характеристикам штаммов диаметры зон подавления роста могут не совпадать, различаться меньше или больше, а при перекресте кривых иметь прямо противоположную совпадающей МПК чувствительность к препарату. Все зависит от того, какие точки кривых будут сравниваться. Может получиться, что две точки на кривых при совпадающих МПК окажутся по разные стороны от контрольной величины (так называемый break-points), т. е. одна культура будет устойчивой, а другая — промежуточной по чувствительности или чувствительной (в тех случаях, если нет характеристики зон промежуточной чувствительности). Результат исследования окажется случайным или просто ошибочным. Естественно, что опасность получения некорректных данных при определении чувствительности микроба к антибиотику особенно реальна в случае пограничных значений этого показателя. Но теоретически можно допустить, что ошибка при тестировании может возникнуть в любой ситуации. Прогнозировать такую ситуацию невозможно, а в практической лаборатории врач, пользующийся методом дисков, выявить данный факт не может.

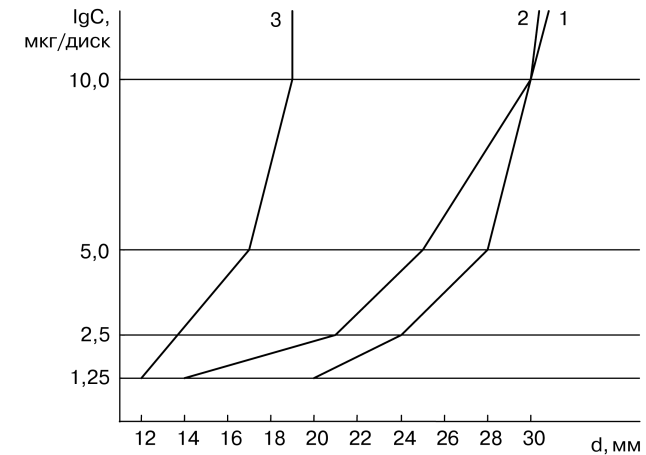


Рис. 7.1. Зависимость между концентрацией спарфлоксацина в диске (lgC) и диаметром (d) зоны подавления роста.

1 — *S. aureus* 209P; 2 — *S. aureus* ATCC 25923; 3 — *E. faecalis* ATCC 29212

Ранее уже перечислялись ограничения на применение метода серийных разведений и диск-диффузионного метода при определении чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Особо велик их перечень применительно к последнему методу. Полученные факты позволяют в какой-то мере понять многочисленные исключения, те выпадающие результаты, которые достаточно часто отмечаются при использовании метода дисков. Широкую медицинскую общественность, в том числе микробиологическую, обычно не знакомят с деталями того, как устанавливают критерии чувствительности. В этой процедуре тоже многое «разрешается». Допускаются прямо противоположные результаты определения чувствительности по МПК и размеру зоны подавления роста. И если для грубых несовпадений существует относительно жесткий лимит (не более 3 % от числа полученных результатов), то для так называемых малых несовпадений допустимое разночтение уже измеряется многими процентами. А это как раз те, что близки к пограничным значениям чувствительности, — break-points. Приведенные результаты исследований зависимости доза — эффект (концентрация — диаметр зоны подавления роста) достаточно адекватны корректному объяснению этих «несовпадений». Безусловно, накопленной информации пока мало. Исследования подобного рода заслуживают более широкого распространения. Но сегодня очевидно, что ограничить негативную направленность установленных фактов никакие

«широкие» исследования уже не смогут. Скорее, следует ожидать прямо противоположного.

У читателя может сложиться впечатление, что автор считает метод дисков непригодным, не заслуживающим применения. Это не так. То, что этот метод далеко не совершенен, ясно многим [4, 13, 17, 18, 21]. Недаром подчеркивается необходимость строгой стандартизации всех этапов исследований и системного контрольного тестирования с референс-штаммами, декларируется длинный список ограничений на его применение, предлагаются новые подходы и для лаборатории, и для клиники [1, 5, 10, 13, 27]. Подавляющее большинство методических, научных, широкомасштабных (многоцентровых) работ выполняется без использования этого метода. В то же время он привычен для микробиологов, прост в исполнении, экономически целесообразен и часто достаточен, когда клиническая ситуация не носит драматического характера. О необходимости сбалансированного использования двух основных методов определения чувствительности уже упоминалось в подразделе, посвященном ошибкам при проведении антибиотикотерапии.

Установленные факты рассматриваются совсем с других позиций. В конечном итоге отмеченные дефекты являются отражением того уже упоминавшегося обстоятельства, что оба основных метода определения чувствительности базируются на отказе от принципа индивидуальности лечения. Критерии чувствительности не учитывают, что происходит с антибиотиком в организме конкретного больного, а ориентированы на некоего среднего пациента вне зависимости от того, каков он и чем страдает. Ни в коей степени не умаляя объемный труд тех, кто устанавливает критерии чувствительности (а это действительно капризная, затратная по труду и расходам процедура), приходится признать, что эти показатели, «табличные» данные во многом носят ориентировочный, приблизительный характер. Впрочем, в медицине это не редкость. Далее проблема рассматривается не на отрицание, а на перспективу. Каковы возможные направления развития антибиотикотерапии с учетом такого важнейшего критерия, как чувствительность (устойчивость) возбудителя к антимикробным препаратам? Судя по публикациям, сейчас все замкнуто на стандартизации методов определения и установлении критериев чувствительности для новых видов микроорганизмов, что не может вызвать возражений. Много внимания уделяется «автоматизации» процесса исследований; тут есть о чем спорить. Но и то, и другое базируется на прежнем подходе: «лечим по критериям для виртуального больного».

Возможно ли изменить тенденцию и использовать критерии, некие ориентиры, которые позволяют приблизить антибиотикотера-

пию к отдельно взятому пациенту? Полагаем, что такая возможность имеется. Принцип, который заложен сегодня в методологию и определения чувствительности, и дозирования антибиотика, сводится к тому, что антимикробного препарата должно быть достаточно (при условии чувствительности микроба). То есть речь идет о достаточности, но с учетом условно установленных критериев чувствительности, т. е. «достаточности» для виртуального больного. Задача состоит в том, чтобы реализовать «принцип достаточности» для конкретного человека. Ориентиром должно стать содержание антимикробного соединения в биосубстратах (хотя бы крови) того больного, которому вводят антибиотик. Критерием чувствительности (устойчивости) должно быть сопоставление МПК и концентрации антибиотика у пациента. То есть исходно, на основании анализа - антибиотика может быть достаточно для подавления микроба или недостаточно при введении препарата в допустимой (безопасной) дозе.

Основными препятствиями для реализации такого подхода являются методическая сложность и временной фактор. Действительно, можно пойти традиционным путем и использовать те методики, которые реально существуют: выделить микроб; используя метод серийных разведений, определить МПК; в пробах крови или иных биосубстратах исследовать концентрацию введенного больному антибиотика и, сопоставив полученные цифры, сделать вывод о достаточности или недостаточности содержания антибиотика в организме больного для достижения лечебного эффекта. Этот очевидный подход используют только в специальных (научных) исследованиях, но не реализуют (хотя он доступен и не так уж сложен методически) в широкой клинической практике. Вместе с тем есть возможность сделать его более доступным. Экспериментальные исследования, сочетающие методы клинической и аналитической микробиологии, позволяют предложить иную, чем названа выше, схему тестирования. Она предполагает, что концентрационная достаточность и чувствительность возбудителя должны определяться единым исследованием. Определяется не концентрация в том и другом случае, а именно достаточность содержания антибиотика в биосубстрате для подавления микроба-возбудителя. Необходимость определения концентрации в цифровом выражении исключается, ее характеристика выражается в действии или отсутствии действия на микроб. Источником антимикробного вещества является уже не диск, имbibированный препаратом, а образец биосубстрата, взятый у больного. Естественно, что проведение такого анализа предполагает соблюдение ряда условий и наличие определенной подготовки.

Итак, предлагаемая схема исследования в общем виде выглядит следующим образом: введение антимикробного препарата больно-

му — взятие биосубстрата — действие антибиотика в биосубстрате на микроб — подавление (или отсутствие подавления) роста микроба — учет результата. Реализация этой схемы не может осуществляться без определенных методических решений. Как любой анализ, такой метод требует стандартности, а следовательно, поэтапного технического обеспечения в оптимальном варианте. Решение этой проблемы потребовало решения ряда вопросов. Перечислим наиболее сложные:

- 1) выбор гелевого компонента;
- 2) оптимизация соотношения гель — объем субстрата, т. е. фактически конструктивного решения той тест-системы, которая пригодна для исследования;
- 3) подбор селективной мембраны;
- 4) определение временных точек забора биосубстрата для анализа с учетом фармакокинетики антибиотиков;
- 5) выбор индикатора, его концентрации и способа утилизации для ускоренного получения данных (результатов) анализа;
- 6) отбор вариантов контрольных исследований;
- 7) оценка полученных данных, ее математическое обеспечение.

Естественно, это далеко не все проблемы, которые возникли и еще, безусловно, возникнут при использовании предлагаемого метода исследования. Можно говорить лишь о «начале пути».

Тест-система в опытном варианте представляет собой сочетание следующих элементов:

- 1) резервуар для биосубстрата;
- 2) селективная мембрана;
- 3) резервуар для геля (опыт);
- 4) резервуар для контрольного образца;
- 5) селективная мембрана (для контрольного резервуара);
- 6) резервуар для геля (контроль);
- 7) гель;
- 8) биосубстрат (кровь, гной, моча);
- 9) буферный раствор;
- 10) референс-культуры для контроля тест-системы;
- 11) контрольные растворы антимикробных препаратов;
- 12) номограммы или таблицы для оценки результатов исследования.

Тест-система может иметь ряд вариантов в зависимости от того, что берется для посева. Микроб может быть выделен так же, как при традиционном исследовании чувствительности, и все последующие манипуляции будут осуществляться с чистой культурой. Однако — и в этом определенное преимущество тест-системы — для посева может использоваться биосубстрат. Пока речь идет только о тех его

вариантах, которые, как правило, содержат монокультуру, причем с достаточным количеством клеток. К таким относятся гной изолированных абсцессов и моча. Тем не менее, можно предположить, что спектр биосубстратов для исследования этим не ограничится. При посеве биосубстрата нужны контрольные резервуары для геля и биосубстрата, чтобы исключить подавляющее действие антибиотика в самом биосубстрате. Варианты тест-системы могут определяться и тем, где и кто осуществляет тестирование. С использованием тест-системы это возможно и в лабораторных условиях, и, образно говоря, «у операционного стола». В последнем случае ее использование на начальном этапе возможно без участия микробиолога — простейшие манипуляции может осуществить лечащий врач или подготовленная медицинская сестра.

Выбранные (пока сугубо предварительные) оценки экспериментально полученных результатов позволяют дать следующие варианты ответов:

- 1) антимикробного препарата достаточно;
- 2) антимикробного препарата недостаточно, но его активность можно усилить, если увеличить дозу;
- 3) антимикробного препарата недостаточно и его применение нецелесообразно.

Автор остановился на деталях предложенной методики определения чувствительности, чтобы подчеркнуть и необходимость, и принципиальную возможность нового подхода к этому тесту с иных позиций, нежели существующие ныне. Это не простой и не короткий путь, еще очень многое надо сделать. Внедрение нового метода определения чувствительности, основанного на «принципе достаточности» в том числе, — это вообще удел многоцентровой работы, результат труда многих коллективов. В таком ли варианте, как представлен выше, или в другом, но методика определения чувствительности возбудителя заболевания к антибиотикам, основанная на неких обобщенных критериях, лишенная реальной связи с терапией конкретного больного, будет, скорее всего, заменена, особенно когда речь идет о «методе дисков». Но это вопрос будущего, которое надо подготавливать сегодня.

В заключение целесообразно заметить, что принцип достаточности — это не только проблема методологии определения чувствительности микроба — возбудителя заболевания, к антибиотикам. По сути, это общеклиническое понятие. Весь поиск химиотерапевтических критериев имеет одну и ту же цель: выяснить, почему и когда антимикробного препарата достаточно (или недостаточно) для достижения лечебного эффекта. Весь модный сейчас поиск корреляции

онной зависимости между фармакокинетикой и фармакодинамикой направлен на решение данного вопроса. Ответ ищут в определении значимости соотношений МПК и так называемой площади под фармакокинетической кривой (AUC), МПК и максимальной концентрации, МПК и временными показателями фармакокинетики препарата и т. п. Это полезно и интересно. Но, как уже отмечалось, все базируется на усредненных показателях, и в этом, как представляется, заключается основная слабость данного подхода. Усредненные данные всегда присутствуют в любом научном исследовании. В плане обсуждаемой проблемы (только в этом случае), в плане проблемы связи чувствительности и эффективности можно идти от индивидуального к среднему и наоборот. Последнее пока доминирует. И это тревожит.

Литература

1. Поляк М. С. Антибиотикотерапия: проблемы и перспективы. Лекции по фармакотерапии / М. С. Поляк. — 2001. — № 11. — 18 с.
2. Поляк М. С. Теория и практика определения чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам диск-диффузионным методом / М. С. Поляк // Клин. лаб. диагностика. — 2003. — № 1. — С. 25–32.
3. Поляк М. С. Некоторые факторы, влияющие на результативность диск-диффузионного метода определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам / М. С. Поляк, И. А. Цветкова // Клин. лаб. диагностика. — 2007. — № 5. — С. 36–39.
4. Askoy D. New antimicrobial agents for treatment of Gram-positive bacterial infections / D. Askoy, S. Unal // Clin. Microbiol. Infect. — 2008. — Vol. 14, № 5. — P. 411–420.
5. Deresinski S. Principles of Antibiotic Therapy in Severe Infections: Optimizing the Therapeutic Approach by Use of Laboratory and Clinical Data / S. Deresinski // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 45, S 3. — P. 177–183.
6. Donlan R. Biofilm Formation: A Clinically Relevant Microbiological Process / R. Donlan // Clin. Microbiol. Rev. — 2001. — Vol. 33, № 8. — P. 1387–1392.
7. Dvorchik B. Daptomycin Pharmacokinetics and Safety following Administration of Escalating Doses Once Daily to Healthy Subjects / B. Dvorchik, D. Brazier, M. De Bruin, R. Arbeit // Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Vol. 47, № 4. — P. 1318–1323.
8. Falagas M. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: the dawn of the post-antibiotic era? / M. Falagas, A. Bliziotis // Intern. J. Antimicrob. Agents. — 2007. — Vol. 29, № 7. — P. 630–636.
9. Fluit A. / A. Fluit, F. Schmitz, J. Verhoef, D. Milatovic In vitro Activity of Daptomycin against Gram-Positive European Clinical Isolates with Defined Resistance Determinants // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 3. — P. 1007–1011.
10. Johnson A. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria: what's current, what's anticipated? / A. Johnson, D. Livermore, G. Tillotson // J. Hosp. Infect. — 2001. — Vol. 49, S A. — P. 3–11.
11. Khardori N. Antibiotics — Past, Present, and Future / N. Khardori // Med. Clin. N. Am. — 2006. — Vol. 90, № 6. — P. 1049–1076.
12. King A. Comparative in vitro activity of telavancin (TD-6424), a rapidly bactericidal, concentration-dependent anti-infective with multiple mechanisms of action against Gram-positive bacteria / A. King, I. Phillips, K. Kaniga // J. Antimicrob. Chemother. — 2004. — Vol. 53, № 5. — P. 797–803.
13. Kutty J. Optimizing Pharmacodynamic Target Attainment Using the MYSTIC Antibiogram: Data Collected in North America in 2002 / J. Kutty, C. Nightingale, D. Nicolau // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 7. — P. 2464–2470.
14. Lee S. Clinical Correlates of Antifungal Microdilution Susceptibility Test Results for Non-AIDS Patients with Severe Candida Infections Treated with Fluconazole / S. Lee, C. Fung, J. Huang [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 10. — P. 2715–2718.
15. Lodise T. Probability of Target Attainment for Ceftobiprol as Derived from a Population Pharmacokinetic Analysis of 150 Subjects / T. Lodise, R. Pypstra, J. Kahn [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 7. — P. 2378–2387.
16. Micek S. Alternatives to Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections / S. Micek // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 45, S. 3. — P. 184–190.
17. Moise P. Vancomycin In vitro Bactericidal Activity and Its Relationship to Efficacy in Clearance of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia / P. Moise, G. Sakoulas, A. Forrest, J. Schentag // Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — Vol. 51, № 7. — P. 2582–2586.
18. Mueller M. Issues in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-Infective Agents: Kill Curves versus MIC / M. Mueller, A. Pena, H. Derendorf // Antimicrob. Agents Chemother. — 2004. — Vol. 48, № 2. — P. 369–377.
19. Nagai K. Susceptibility to Telithromycin in 1011 Streptococcus pyogenes Isolates from 10 Central and Eastern European Countries / K. Nagai, P. Appelbaum, T. Davies [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 2. — P. 546–549.
20. Petersen P. In vitro and In vivo Activities of Tigecycline (GAR-936), Daptomycin, and Comparative Antimicrobial Agents against Glycopeptide-Intermediate Staphylococcus aureus and Other Resistant Gram-Positive Pathogens / P. Petersen, P. Bradford, W. Weiss [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 8. — P. 2595–2601.
21. Richardson D. Evaluation of Susceptibility Testing To Detect Fluoroquinolone Resistance Mechanisms in Streptococcus pneumoniae / D. Richardson, D. Bast, A. McGeer, D. Low // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 45, № 6. — P. 1911–1914.
22. Rybac M. In vitro Activities of Daptomycin, Vancomycin, Linezolid, and Quinupristin-Dalfopristin against Staphylococci and Enterococci, Including Vancomycin-Intermediate and — Resistant Strains / M. Rybac, E. Hershberger,

T. Moldovan, R. Grucz // Antimicrob. Agents Chemother. — 2000. — Vol. 44, № 4. — P. 1062–1066.

23. *Stryjewski M.* Telavancin versus Standard Therapy for Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infection Caused by Gram-Positive Bacteria: FAST2 Study / M. Stryjewski, V. Chu, W. O’Riordan [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 3. — P. 862–867.

24. *Tanigawara Y.* Population Pharmacokinetics of Arbekacin in Patients Infected with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus / Y. Tanigawara, R. Sato, K. Morita [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 11. — P. 3754–3762.

25. *Waites K.* Antimicrobial Susceptibility among Pathogens Collected from Hospitalized Patients in the United States and In vitro Activity of Tigecycline, a New Glycylcycline Antimicrobial / K. Waites, L. Duffy, M. Dowzicky // Antimicrob. Agents Chemother. — 2006. — Vol. 50, № 10. — P. 3479–3484.

26. *Wise R.* Pharmacokinetics and Inflammatory Fluid Penetration of Intravenous Daptomycin in Volunteers / R. Wise, T. Gee, J. Andrews [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 1. — P. 31–33.

27. *Zelenitsky S.* Antibiotic Pharmacodynamics in Surgical Prophylaxis: an Association between Intraoperative Antibiotic Concentrations and Efficacy / S. Zelenitsky, R. Ariano, G. Harding, R. Silverman // Antimicrob. Agents Chemother. — 2002. — Vol. 46, № 9. — P. 3026–3030.