

Общепризнано, что антибиотики занимают важное место в терапии заболеваний глаз микробной природы. В одних случаях они играют вспомогательную роль, в других являются основным компонентом комплекса лечебных пособий. Без антимикробных препаратов, без их применения в профилактических и лечебных целях сегодняшняя офтальмология немыслима. Однако так же бесспорно и то, что выбор этиотропного лекарственного средства, его дозы, способа и режима введения больному в каждой конкретной ситуации должен быть оптимален. Он должен обеспечивать максимально возможный лечебный эффект и минимальное повреждающее действие лекарственного средства на человека, в том числе и особенно при заболеваниях глаз [1, 3, 6, 14, 18].

Существует достаточно часто используемое в специальной литературе понятие — «рациональная антибиотикотерапия». В той или иной редакции, но аналогично по смыслу оно использовано как заголовок ряда получивших признание отечественных и зарубежных руководств. В такой формулировке есть некая неточность («нерациональная» антибиотикотерапия — это скорее врачебная ошибка, а не терапия). Но совершенно очевидно, что авторы в данном случае имели и имеют в виду: при лечении больного (заметим, каждого, конкретного больного) назначение антимикробного препарата не должно быть случайным, стереотипным, не должно являться отражением того так называемого «личного опыта», который обычно субъективен и зачастую далек от базовых критериев применения антибиотиков. Об этом и об основных положениях антибиотикотерапии нужно говорить особо.

Базовые принципы, фундаментальные положения рационального применения антибиотиков универсальны. Но в то же время для каждой медицинской дисциплины они в той или иной мере своеобразны. Для офтальмологической практики это особенно типично и, обсуждая проблему клинического применения антимикробных

препаратов при патологии глаз, к этому «своеобразию» придется возвращаться многократно. Начнем, однако, с общих положений.

Принципы антибиотикотерапии — это в конечном счете те вопросы, на которые должен ответить врач, когда выбирает лечебный препарат и его дозу. Антибиотиков много, они разные.

Совершенно очевидно, что антимикробные препараты в тех или иных клинических ситуациях не равноценны, одни полезны, другие нет, одни опасны, другие безвредны, одни экономически целесообразны, другие недопустимо затратны. Вопросов много, но есть базовые, принципиальные, без ответа на которые антибиотикотерапии быть не может.

Создатель пенициллина, английский микробиолог А. Флеминг еще в 1944 г. сформулировал основные положения антимикробной терапии. В разной редакции и с разными дополнениями они кочуют от одного автора к другому, но это все те же положения Флеминга.

Сегодня то, что сформулировал А. Флеминг, кажется очевидным, простым. Но надо представить себе начало 40-х гг., когда всего-то и были известны один антибиотик, три сульфаниламида, да несколько препаратов ртути и висмута. Вот и вся противомикробная химиотерапия. Однако, наверное, в этом была прозорливость ученого, который утверждал:

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

— антибиотик должен применяться в такой разовой и суточной дозе и вводиться таким путем, чтобы обеспечить лечебную концентрацию в очаге воспаления;

— антибиотик должен назначаться в такой дозе (разовой, суточной, курсовой) и вводиться таким путем, чтобы исключить или максимально ограничить его повреждающее действие на больного.

Казалось бы, все просто, все очевидно: антибиотик должен быть адекватен по спектру действия возбудителю инфекции, а его доза должна быть достаточна для подавления микроба, но безопасна для человека. Это и просто, и очень сложно, потому что за каждым из этих положений стоит необходимость ориентироваться в большом пласте знаний, уметь пользоваться информацией и надлежащим образом ее интерпретировать. Рассмотрим каждое из положений А. Флеминга.

Итак, первое правило предполагает, что антибиотик может быть эффективен как терапевтическое средство только в том случае,

если возбудитель к нему чувствителен, и наоборот: если микроб устойчив к антибиотику, то противомикробная терапия бесполезна. Надо подчеркнуть, что первый принцип Флеминга — это краеугольный камень антибиотикотерапии. Это начало начал клинического применения противомикробных лекарственных средств.

Обсудим, что стоит за игнорированием этого первого положения, к чему ведет назначение антимикробного лекарственного средства без учета чувствительности к нему возбудителя. Еще один важный вопрос — какова цена поверхностной, формальной оценки этого показателя микробиологической службой. Все эти вопросы были объектом многочисленных исследований, и все они утверждают одно и то же: антибиотикотерапия в таких ситуациях ведет к ряду серьезных негативных последствий [9, 12, 13, 17, 21]. Это особенно проявляется при лечении тяжелых заболеваний (сепсис, эндокардит, обширные деструктивные процессы в легких и т. п.), у больных с подавленным иммунитетом, при сложных хирургических вмешательствах, при наличии у пациентов тяжелых сопутствующих патологий. Недооценка показателя чувствительности возбудителя к выбранному в терапевтических целях антибиотику приводит к повышению смертности, рецидивам заболевания, продлению пребывания больного на больничной койке, инвалидизации, необходимости повторных курсов антибиотикотерапии. А все это вместе — к существенному удорожанию лечебного процесса, экономическим потерям (во многих странах этот момент подчеркивают достаточно жестко, что, впрочем, справедливо и закономерно). Значение этого положения для офтальмологии будет неоднократно обсуждаться далее.

Однако клиническая трактовка таких понятий — чувствительность возбудителя к антибиотику или, наоборот, резистентность к нему носит зачастую упрощенный характер. Раз микроб чувствителен, препарат применять можно, если нечувствителен, антибиотик для терапевтических целей нецелесообразен. Если абстрагироваться от клинической практики терапии заболеваний глаз и иметь в виду многие десятки других заболеваний, которые протекают, как принято говорить, в «штатном режиме», то подобный упрощенный подход в большинстве случаев ничем отрицательным не грозит. Тысячи и тысячи больных лечатся на подобном основании, порой даже с отсутствующими или запоздалыми данными о чувствительности возбудителя к антибиотикам. И все оканчивается благополучно. Другое дело когда речь идет о тяжелой патологии, особенно

когда антибиотик из средства, помогающего организму человека справиться с болезнью, становится основным объектом терапевтических мероприятий, когда от выбора противомикробного соединения зависит исход заболевания, а зачастую и жизнь больного. В такой ситуации характеристика чувствительности возбудителя к выбираемому препарату становится решающей, абсолютно необходимой [8, 9, 19]. Однако, повторимся, в данном случае все обстоит не так просто, не так однозначно. Напомним в этой связи, как устанавливают критерии чувствительности — те табличные показатели, которыми пользуются микробиологи клинических учреждений. Подчеркнем: все, что будет обсуждаться далее, имеет прямое отношение к практике лечащих врачей, к их пониманию того, что они назначают больному, какова ценность при этом лабораторных данных и какую информацию они вправе требовать от врача-лаборанта (микробиолога). Для этого необходимы неформальные знания в данной области, умение критически воспринимать результаты аналитических исследований.

Начать целесообразно с терминологии, которая неоднократно будет упоминаться в данной книге и которая необходима для восприятия обсуждаемой проблемы чувствительности возбудителей заболеваний к антибиотикам.

В первую очередь следует упомянуть минимальную подавляющую концентрацию, МПК в отечественной литературе или МИК (MIC) в зарубежной («И» — это от слова «ингибция», МИК — минимальная ингибирующая концентрация). Речь идет о той наименьшей концентрации, которая способна подавить размножение микроба в определенных условиях проведения анализа. Последнее важно подчеркнуть. Не в любой ситуации, а в конкретных стандартных условиях определения этой величины. В научных целях можно как угодно варьировать метод анализа. Но когда речь идет о клинической характеристике чувствительности микроба, — никаких вольностей в методе исследования быть не должно (иначе результат не удастся ни интерпретировать, ни сравнить).

В этой же связке надо упомянуть МБК — минимальную бактерицидную концентрацию, которая должна определяться в тех же стандартных условиях, что и МПК. В отечественной литературе этот критерий чувствительности микроба к антибиотикам упоминается редко. К сожалению, очень редко. На самом деле, когда речь идет о терапии тяжелой патологии, например эндофтальмита, важно не только подавить способность микроба

к размножению, но и убить его. В замкнутой системе воспаленного, травмированного глаза рассчитывать не синергидное действие антибиотика и собственных защитных факторов макроорганизма не приходится. Во всяком случае, такие факторы неполноценны. Следовательно, их летальное действие в сочетании с подавляющим действием антибиотика на микроб маловероятно. Пережив антибиотическую атаку, возбудитель, сохранивший не только жизнеспособность, но и вирулентность, в состоянии продолжить свое болезнетворное действие. В сочетании с селекцией резистентных клеток (о чем будет сказано далее) это и приводит не только к продолжению заболевания, но и к его обострению. Очевидно, что в таком случае одним из решений проблемы является подавление жизнеспособности микроба. Возбудителя надо убить. А для этого важно иметь представление о том, какие концентрации лечебного препарата способны обеспечить бактерицидное (летальное) действие, т. е. определить и оценить то, что принято обозначать как МБК.

Далее для развития темы надо отойти от величин, определяемых в пробирке, и оценить количества антимикробного вещества, которые находят в крови и тканях. Почему это необходимо — очевидно. Для лечебного процесса важны не концентрации в пробирке сами по себе, а то, как они соотносятся с концентрациями, достижимыми в организме человека, в тканях глаза в том числе, и насколько именно они отражают тот уровень противомикробной активности, что достижим в органах и тканях. И здесь же упомянем так называемую предельно допустимую концентрацию, т. е. тот порог, через который с помощью дозирования нельзя переступить. В противном случае возникает угроза здоровью, а иногда и жизни больного. Это очень важная характеристика антибиотика, имеющая прямое отношение к такому понятию, как чувствительность микроба. Казалось бы, если микроб чувствителен к подавляющему или бактерицидному действию антимикробного препарата в концентрации, допустим, А мкг/мл, то надо его ввести больному столько (использовать такую его дозу), чтобы эта концентрация поддерживалась в месте вегетации патогена так долго, как нужно, в оптимальном варианте — от введения антибиотика больному до следующего введения. Но вот тут-то и вступает в противоречие с описанной практикой показатель, который называют предельно допустимой концентрацией. Если для подавления микроба нужно антибиотика больше этой величины, т. е. если эта концентрация

опасна не только для микроба, но и для больного, то ничего не остается, как признать возбудитель устойчивым к антибиотикам.

Но и в этом случае вопрос не решается. Уже не раз выше упоминалась концентрация антибиотика в крови как некий критерий сравнения с МПК (или МБК). Однако, содержание препаратов и в крови, и в тканях — это отнюдь не постоянная величина. С течением времени, в разных временных точках концентрация каждого антибиотика отличается от той первоначальной, что бывает на момент введения лекарственного средства человеку. С чем же сравнивать подавляющие микроб величины? Таким образом, мы вплотную подошли к проблеме фармакокинетики антимикробных препаратов или, что правильнее, концентрации их в крови. Вообще-то это особая тема (она лежит в основе выбора дозы, способа и режима введения препарата, особенно в офтальмологической практике), но в данном случае говорить об этом явлении необходимо. Подчеркнем еще раз. Эта величина (концентрация в крови) не постоянная, а переменная. Возьмем для простоты ту кривую концентраций, которая может быть представлена после струйного внутривенного введения лекарства. Сначала величина достигает максимального уровня — весь введенный антибиотик в крови. Из крови он очень быстро проникает в ткани, распределяется по организму, поэтому его концентрация в крови интенсивно снижается. Наступает некое равновесие. Но в тот же момент человеческий организм включает естественный для него механизм выведения чужеродного вещества. Эта функция почек, в меньшей степени печени и совсем мало — других экскреторных органов. Начинается период постепенного снижения концентрации лекарственного вещества в крови, который продолжается до полного его исчезновения.

Итак, изначально мы имеем некую максимальную концентрацию в крови. Далее может быть обозначена минимальная величина, она наблюдается перед очередным введением антибиотика больному. Они, эти две концентрации, радикально отличаются друг от друга. Но совершенно очевидно, что упомянутая выше предельно допустимая концентрация, та, превышение которой грозит проявлением повреждающего действия антибиотика, должна быть больше, чем любая, в том числе максимальная концентрация, которая бывает в крови после введения антибиотика. Почему это важно?

Допустим, существует три варианта МПК для возбудителя, который вызвал инфекцию у гипотетического больного. Первая МПК меньше тех концентраций, что достигнуты в крови больного:

от одного введения антибиотика до следующего, содержание его в крови достаточно для подавления микроба. В этом случае можно утверждать, что возбудитель чувствителен к препарату. Теперь представим себе, что МПК меньше концентрации в крови лишь ограниченный промежуток времени. Может ли в этом случае проявиться лечебный потенциал антимикробного средства? Да, может. Но только в определенных случаях. Их три. Если микроб (а следовательно, и вызванный им инфекционный процесс) локализуется в органе (ткани), в котором антибиотик депонируется или концентрируется в очень больших количествах. Такое возможно в первую очередь в экскреторных органах (почках, печени). Если антибиотик обладает выраженным постантибиотическим действием. Мы не лучшим образом представляем себе клиническую значимость так называемого постантибиотического эффекта, но то, что он может оказаться позитивным фактором при терапии заболевания, вполне допустимо. Этот феномен не без успеха пытаются использовать в лечебной практике, например, ограничивая число введений антибиотиков аминогликозидной группы (не 2–3 инъекции, а только одна, хотя и в увеличенной дозе). Аминогликозиды обладают выраженным постантибиотическим действием. Уменьшая число введений, делают ставку на снижение тем самым их прямого токсического действия. А оно у них существенно. Есть еще один вариант, к которому, с учетом офтальмологической практики, еще не раз придется вернуться. Представим себе, что лимитирующая планка (предельно допустимая концентрация) стоит заметно выше максимальной концентрации антибиотика в крови; между ними есть значимый зазор. А ведь из этого следует, что достаточно увеличить дозу антимикробного лекарства и вся кривая концентраций окажется заметно сдвинутой вверх. Штамм, чувствительность которого к обсуждаемому антибиотику казалась сомнительной, окажется чувствительным. На самом деле во всех перечисленных ситуациях (и некоторых неназванных тоже, просто они менее очевидны) анализируемую культуру микроба по чувствительности принято называть промежуточной, или малочувствительной. Это не всегда точно, но важно, что есть антибиотики, дозу которых можно варьировать, повышать, увеличивая тем самым возможность преодоления той резистентности и ограниченной чувствительности микроба, которая, казалось бы, по формальному критерию должна была исключить антибиотик из арсенала лекарственных средств. Этот момент в эпоху полирезистентности

возбудителей заболеваний человека, в том числе «метициллин-резистентности» стафилококков, ванкомицинрезистентности энтерококков, бета-лактамазообразующих бактерий семейства кишечных, полирезистентных так называемых неферментирующих бактерий (включая *Pseudomonas aeruginosa*), приобрел особый смысл. А ведь все перечисленные выше бактерии (и не только они) являются возбудителями тяжелых инфекций глаз.

Читатель, наверное, заметил, что говоря о чувствительности, упоминаются только подавляющие концентрации, МПК. Хотя наверняка в том лечебном учреждении, где практикует врач, микробиологическая служба использует для определения чувствительности микроба так называемый метод дисков (диск-диффузионный метод). Забегая вперед, отметим, что чувствительность возбудителя всегда характеризуется по МПК. Это не оговорка. Дело в том, что результат, получаемый с помощью дисков, это не более, чем эквивалент МПК. Тот диаметр зоны подавления роста микроба вокруг диска, основываясь на котором, исследователь дает заключение о чувствительности или устойчивости микроорганизма — это отражение МПК, установленное в специальных исследованиях. Только оно уже не количественное, а качественное. И подчеркнем, что эта характеристика вторична. А значит, вероятность ошибки или неточности более высока (что и доказано в контрольных определениях). Об этом важно помнить. Тяжелая патология, процессы, не поддающиеся антимикробной терапии, больные, у которых наблюдается явный дефект иммунитета с вытекающими отсюда очевидными последствиями для течения заболевания, — все это предполагает более точное, более информативное определение чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам. То есть определение не качественного (диски), а количественного (МПК) показателя чувствительности (устойчивости) микроба. Речь идет о той характеристике, которая позволяет сопоставить подавляющую концентрацию с фармакокинетическими данными выбираемого препарата этиотропного действия. Умелое обращение с этими цифрами и присовокупление к ним показателя летального действия антибиотика на микроб повышает шанс добиться терапевтического эффекта в трудной клинической ситуации. К сожалению, такая практика далеко не всегда имеет место при лечении тяжелых, осложненных инфекционных процессов и в офтальмологии, и в других клинических дисциплинах.

Говоря об определении чувствительности возбудителей патологии глаз, надо остановиться еще на одной проблеме. Микробиологическая служба офтальмологических лечебных учреждений систематически обеспечивает клинику результатами определения чувствительности микрофлоры глаза (и контаминирующей, и являющейся возбудителем инфекций) к антимикробным препаратам. Это обычная и, казалось бы, закономерная практика. На самом деле все обстоит не так просто. Это следствие особенностей органа, его своеобразия. Напомним в этой связи еще раз, что понятие «чувствительность» и соответственно «устойчивость» микроба к тому или иному препарату устанавливается фактически на основании сопоставления двух показателей: той концентрации антибиотика, которая необходима для подавления его репродукции, способности к размножению, и того содержания антибиотика в тканях человека (а на самом деле в его крови), которое достижимо при введении лекарства больному в безопасной для него дозе. Все остальные требования к установлению критерия чувствительности лишь способствуют подтверждению их достоверности, а лучше сказать, приемлемости, не более того. Такой подход в целом (хотя и с оговорками) приемлем, когда речь идет об инфекции, возбудитель которой вегетирует в крови или в тканях, гистогематические барьеры которых более или менее хорошо проницаемы для антибиотиков. Иное дело когда речь идет о терапии заболеваний глаза микробной природы. В повседневной практике офтальмологи используют две группы этиотропных лекарственных средств. Первая, наиболее распространенная, — это препараты для местного применения (капли, мази). Вторая — обычные лекарственные формы антибиотиков, обязательно инъекционные, стерильные, которые вводят традиционно — внутривенно, внутримышечно. Нетрудно заметить, что если антибиотики используют местно, то можно создать высокие их концентрации за счет дозы и частоты повторного введения (например в конъюнктивальный мешок или интравитреально). Лимитирующим условием является только повреждающий потенциал антибиотика для глаз. Иное дело если препарат вводят парентерально или через рот. В этом случае решающее значение приобретает селективность гематофтальмического барьера. А он относится к числу наиболее труднопреодолимых у человека. Для большинства антибиотиков (в том числе для бета-лактамов и аминогликозидов) различие между концентрацией их в крови с одной стороны и во влаге передней камеры

глаза, в стекловидном теле — с другой — значительно; в последних она, как правило, составляет менее 20% от содержания в крови, а зачастую заметно меньшую величину. У разных антибиотиков по-разному (этот вопрос будет специально обсужден далее), но тенденция во всех случаях одна и та же. Создать высокие концентрации антимикробных препаратов в тканях глаза, особенно бактерицидные, используя системное их введение, очень трудно. А лучше сказать — невозможно. Отсюда скептическое отношение многих авторов к лечению тяжелых инфекций глаза, в частности эндофтальмита, путем внеглазного применения антибиотиков [15, 16, 20]. При всей спорности такого подхода он не безоснователен.

Однако вернемся к вопросу о правомерности критериев чувствительности возбудителей офтальмопатологии к антибиотикам. Очевидно, если концентрации антибиотиков, достижимые в крови человека, существенно отличаются от концентраций в тканях глаза, то существующие показатели чувствительности — резистентности, установленные по содержанию препаратов в крови, для офтальмологии или непригодны, или в лучшем случае целесообразны как сугубо ориентировочные при терапии тех заболеваний, которые не представляют очевидной угрозы ни для глаза, ни для больного в целом. Значит ли это, что определять чувствительность микроба к антибиотикам нецелесообразно? Конечно, нет. Но при этом можно рекомендовать соблюдение следующих положений:

1. Рассматривать чувствительность возбудителя к антимикробным препаратам, определенную диско-диффузионным методом, как сугубо ориентировочную и учитывать только при лечении патологии, не являющейся тяжелой, протекающей стандартно, поддающейся терапии используемыми антибиотическими средствами.

2. При тяжелом заболевании глаз бактериальной и грибной природы назначать антибиотики, основываясь на установлении МПК, т. е. исходя из чувствительности возбудителя, определенной методом серийных разведений. При этом сопоставлять МПК целесообразно не с «табличными» показателями чувствительности, а с теми концентрациями, которые достижимы в тканях глаза при местном или системном введении лечебного препарата. Эти данные есть и в литературе, они могут быть получены путем реализации соответствующих исследований применительно к конкретному больному (последнее осуществляется пока только в научных учреждениях, да и то нечасто, о чем можно лишь сожалеть).

3. Вопрос об особых критериях чувствительности (резистентности) для микроорганизмов — возбудителей инфекционной патологии глаз, давно назрел. Это важный составной элемент того комплекса мероприятий, который необходим для существенно-го улучшения результатов терапии тяжелых заболеваний глаз микробной (бактериальной, грибной) природы. Без этого трудно себе представить, как можно повысить эффективность антибиотикотерапии при панофтальмите, эндофтальмите и других тяжелых процессах, результаты лечения которых пока оставляют желать лучшего. Без решения этого вопроса все рекомендации о предпочтительности того или иного антибиотика, его дозы, режима и техники применения будут оставаться в рамках эмпирических, при-близительных, субъективных.

В завершение раздела о первом принципе (положении) антибиотикотерапии необходимо напомнить о такой важнейшей ха-рактеристике антибиотиков, как спектр их противомикробного действия. Каждое антимикробное лекарственное средство на не-которые микроорганизмы действует в тех концентрациях, которые называют «лечебными», которые достижимы в организме челове-ка при использовании препаратов в безопасных для человека до-зах, но есть микробы, в отношении которых оно неактивно. Все это входит в понятие спектра противомикробного действия анти-биотиков. Можно условно разделить все антибиотики на 6 групп (с учетом офтальмологической специфики):

1. Антибиотики, активные преимущественно в отношении грамположительных бактерий — стафилококков, цепочковых кок-ков. Среди них бензилпенициллин, оксациллин и другие пеницил-линазоустойчивые пенициллины, линкозамиды, оксазалидиноны и некоторые другие (см. специальный раздел).

2. Антибиотики, действующие только на грамотрицательные бактерии, в частности на семейство кишечных, палочки сине-зеле-ного гноя и др. (полимиксины, азтреонам).

3. Антибиотики широкого противобактериального спектра действия — активные в отношении и грамположительных, и гра-мотрицательных бактерий (цефалоспорины, аминогликозиды, фторхинолоны).

4. Антибиотики широкого спектра действия, которые подавля-ют бактерии, хламидии, микоплазмы (макролиды, тетрациклины).

5. Противогрибные лекарственные средства (антибиотики, синтетические препараты).

## 6. Противотуберкулезные препараты.

Градация, подчеркнем еще раз, условна. В каждой группе есть схожие по спектру действия лекарственные соединения, и препараты, имеющие существенные отличия. Но эта схема дает важный ориентир при выборе антибиотика в зависимости от возбудителя заболевания и в то же время еще раз свидетельствует о возможности и необходимости непростого, обоснованного выбора в каждом конкретном случае оптимального для лечения больного антимикробного лекарственного средства.

Уже в рамках обсуждения первого положения рационального использования противомикробных лекарственных средств постоянно упоминались те концентрации антибиотика, которые достижимы в организме человека при введении препаратов в безопасной (для больного) дозе. Без этого невозможно обсуждать проблему чувствительности (резистентности) возбудителя заболевания. То есть речь в той или иной форме шла о фармакокинетике лекарственных средств этиотропного действия. Бессмысленно говорить о лечебном потенциале антимикробного препарата, если он в организме человека не встретится с патогеном, причем будучи в такой концентрации, которая достаточна для подавления жизнеспособности или репродукции микробной популяции. В офтальмологии проблема фармакокинетики антибиотиков, их способности проникать в пораженные ткани глаза носит особенно острый характер. Можно без преувеличения сказать, что до сегодняшнего дня она остается недостаточно решенной, последствия чего самым негативным образом влияют на исход тяжелых инфекций глаз. Вот почему далее фармакокинетика антибиотиков в офтальмологической практике обсуждается в специальном разделе. Заметим, что незнание фармакокинетических свойств антимикробных препаратов ведет к серьезным, порой драматическим врачебным ошибкам. Чего стоит, например, введение препарата больному с внекишечной инфекцией через рот, если известно, что он из кишечника не всасывается.

Фармакокинетика антибиотиков (и не только их) дает ответ на три вопроса. Во-первых, каким путем вводить препарат в организм больного, чтобы он достиг очага воспаления (иногда говорят о биодоступности препарата, но в термин «биодоступность» не все вкладывают один и тот же смысл). Во-вторых, как распределяется антибиотик в тканях, в какие он проникает, а в какие не проникает или проникает в низких концентрациях. Наконец,

как выводится антибиотик, какие экскреторные органы в этом участвуют, как их патология препятствует выведению лекарства из организма. Очевидно, что в практическом плане речь идет о дозе антибиотика, способе и режиме его введения в организм больного [2, 7, 10].

Чтобы грамотно реализовать второе положение антимикробной терапии, врачу необходимо ответить на ряд далеко не простых вопросов. Сформулируем их [7].

1. Как уже было сказано, антибиотик должен достичь очага воспаления, того органа или той ткани, в которых локализуется микроб-возбудитель. Это очевидно. Если микроб и антибиотик в организме больного не встретятся, то, естественно, лечебного эффекта не будет. Значит, нужно прежде всего представлять себе, каким путем следует ввести препарат больному:

а) если *per os*, то возникает вопрос, всасывается ли он из кишечника в кровь, ведь есть препараты, которые по разным причинам этого сделать не могут;

б) или вводить лекарственное вещество внутримышечно или подкожно, но это не всегда рационально — одни из мягких тканей плохо высвобождаются (депонируются в них) и не попадают в кровь в нужных количествах, другие — вызывают раздражение и даже разрушение мягких тканей, что исключает возможность подобного введения препаратов;

в) можно ли ввести препарат в кровяное русло; целый ряд химических веществ не растворяется в воде, другие слишком агрессивны в отношении сосудистой стенки, поэтому далеко не каждый антибиотик пригоден для внутрисосудистого введения, должна быть адекватная лекарственная форма;

г) а возможно, нет надобности ни в том, ни в другом, ни в третьем пути введения, — патология такова, что лучше использовать препарат местно; причислим (с оговорками) к числу таких способов также ингаляцию, внутривезикулярное, эндобронхиальное введение и т. д. Для офтальмологической практики это один из наиболее частых способов применения. Интравитреальное, ретробульбарное, субконъюнктивальное введения в значительной степени из их числа.

2. Антимикробный препарат должен не просто достичь нужных органа или ткани, но проникнуть туда, где локализуется микроб или, что правильнее, идет инфекционный процесс. Значит, следующее свойство, которое надо учитывать при выборе

антимикробного препарата, — это его способность проникать через тот или иной гистогематический барьер, в тот или иной орган, ту или иную ткань. Антибиотики сильно различаются по этому свойству. Можно сказать и так: гистогематические барьеры человека разнятся по способности пропускать те или иные химические структуры, в том числе и антимикробные препараты, тут индивидуальность и тканевых мембран, и лекарственных соединений проявляется во всей их пестроте. Если, например, в легкие и почки антибиотики проникают в больших или хотя бы достаточных количествах, то через гематоэнцефалический, гематолабиринтный, гематоофтальмический барьеры, в ткань простаты и поджелудочной железы, в кости, суставы, мышцы, связки — очень избирательно, достаточно часто просто плохо. Гематоофтальмический барьер — один из наиболее селективных, труднопреодолимых. Но мало этого. При многих инфекциях микроб локализуется внутри клеток (так называемые «внутриклеточные паразиты»). Значит, антибиотик должен быть способен проникнуть не только через гистогематические барьеры, но и через клеточные мембраны. А это свойственно далеко не всем препаратам. Например, самые популярные бета-лактамы, пенициллины и цефалоспорины не обладают таким качеством. Этим они отличаются от хлорамфеникола, фторхинолонов, тетрациклинов, хотя и эти антибиотики далеко не идеальны.

3. Способность проникать через гистогематические барьеры, через клеточные мембраны — это важная, но неполная характеристика антибиотика(ов). Необходимо, чтобы они создавали в тканях и в клетках человека такие концентрации, которые были бы достаточны для подавления репродукции микроба, а в оптимальном варианте — и его жизнеспособности. Еще раз подчеркнем: терапия тяжелых инфекций, в частности таких как эндофтальмит, предполагает необходимость бактерицидного действия антибиотика на возбудителя, а для этого он должен обладать высокой способностью проникать в ткани и клетки (что является скорее исключением) или, что иногда более реально, врач должен таким образом использовать антимикробное лекарственное средство, чтобы оно концентрировалось в пораженных тканях. Такие концентрации часто называют терапевтическими; название не вполне правомерно, но отражает суть задачи, стоящей перед и клиницистом, и аналитиком (бактериологом), который должен дать в этом случае ориентир (МПК, МБК).

4. Есть несколько возможностей обеспечить достижение высоких концентраций в очаге поражения. Прежде всего, целесообразно учитывать свойства самих препаратов, их способность (или неспособность) концентрироваться в тех или иных тканях, проникать через определенные гистогематические барьеры. Далее, важен способ введения антибиотиков больному. Как уже подчеркивалось, иногда применение антибиотиков местно более рационально, чем иное. Для офтальмологии это достаточно типично. Хотя и в данном случае приходится учитывать, насколько реально получить необходимую концентрацию именно там, где вегетирует патоген. Тут есть повод для сомнений (о чем будет сказано далее в специальном разделе). Парентеральное, особенно внутрисосудистое введение антибиотиков, как правило, обеспечивает большее их проникновение в ткани, прежде всего благодаря высокому содержанию препаратов в крови. Однако приходится учитывать, что и элиминация антибиотиков в этом случае идет более интенсивно.

Естественно, особое место в достижении необходимых концентраций антимикробных препаратов в организме человека занимает их доза. Тенденция во всех случаях очевидна — чем больше доза, тем выше концентрация антибиотика в крови и тканях.

Необходимо вспомнить уже упомянутый ранее показатель — предельно допустимую концентрацию (ПДК), превышение которой чревато проявлением прямого токсического действия антибиотика. Это роковой показатель, прочно связывающий руки врачу в его понятном стремлении лечить быстрее и эффективнее. Но не все так плохо. Регулировать дозы с учетом всего арсенала показаний в ряде случаев можно. В свое время было предложено делить антибиотики на три группы: широкого, ограниченного и строгого дозирования. Есть такие антибиотические препараты, чье прямое токсическое действие невелико, или за счет малого сродства к структурам макроорганизма, или из-за низкой способности проникать через те гистогематические барьеры, которые отделяют кровоток от органов (тканей) — мишеней, т. е. тех органов человека, которые являются чувствительными к токсическому действию тех или иных антимикробных лекарственных средств. К ним прежде всего относятся пенициллины. Классический пример: бензилпенициллин. Мишенью его повреждающего действия является кора головного мозга (пенициллин при прямом действии на эту структуру способен вызвать тяжелейшие эпилептиформные припадки). Но бензилпенициллин неспособен проникнуть через гематоэнцефалический барьер, через

мозговые оболочки, если они не повреждены. И поэтому проявление его прямого токсического действия возможно только при использовании антибиотика местно (например при интратекальном введении), при тяжелой патологии почек как органа, выводящего пенициллин, или при очень большой передозировке. Вот почему бензилпенициллин можно вводить в широком диапазоне доз. Даже десятикратная суточная доза 500.000 ЕД / кг веса больного неопасна. Сказанное относится практически ко всем пенициллинам, вводимым парентерально, хотя максимально возможная доза каждого из них имеет свои отличия, чему есть причины. Поэтому все пенициллины могут быть отнесены к антибиотикам широкого дозирования. Врач имеет возможность варьировать разовую и суточную дозы антибиотиков этой структуры в широком диапазоне. Следует заметить, что в офтальмологии это свойство пенициллинов далеко не всегда учитывают.

Есть другая группа антибиотиков, дозы которых тоже могут значительно варьировать в зависимости от показаний. Но тем не менее для них лимитирующие факторы более очевидны, чем для пенициллинов. Поэтому доза, как правило, может превышать так называемую среднетерапевтическую не более чем в 3–5 раз. К этим антибиотикам принадлежат цефалоспорины всех поколений (хотя и не без исключений), а также фосфомицин. Доза большинства парентерально вводимых цефалоспоринов составляет 30 мг/кг в сутки. Но если увеличить ее до 100–150 мг/кг, то ничего страшного не произойдет. Только делать это надо избирательно — цефалоспорины очень различаются и по повреждающему действию, и по фармакокинетике, и по действию на отдельные виды микроорганизмов. Особо следует обратить внимание на их прямое токсическое (органотропное) действие, в первую очередь на нефротоксичность. Оно у разных цефалоспоринов различно, отсюда достаточно большой разброс в дозировании, особенно когда речь идет о больших дозах. Они достаточно велики у цефазолина, цефалотина и некоторых других. Более осторожно назначают цефтазидим. Впрочем, многое зависит от тяжести заболевания. При процессах, вызванных *P. aeruginosa*, антипсевдомонадные цефалоспорины применяют в дозах 100 мг/кг и более без явных проявлений их повреждающего потенциала. Однако это не исключает необходимости в тщательном контроле за состоянием больного с целью раннего выявления симптомов осложнений антибиотикотерапии.

Наконец, третья группа — это антибиотики строгого дозирования. Практически это все остальные антибиотики. Их дозу увеличивать или опасно, или она может быть полуторной, максимум двойной. Среди тех антибиотиков, которых широко используют, но к дозированию которых подходят особенно строго, — аминогликозиды (канамицин, гентамицин, тобрамицин и др.). Нефротоксичность и ототоксичность практически исключают возможность увеличения их дозы даже тогда, когда необходимость в этом диктует клиника. Впрочем, такая ситуация нечаста. Зато переносимость антибиотиков групп макролидов и тетрациклинов позволяют увеличить их дозу в 1,5–2 раза, если в этом есть нужда. Видимо, к числу таких препаратов можно отнести фторхинолоны, карбапенемы (кроме имипенема), хотя полной уверенности в этом нет, необходимо накопление соответствующих наблюдений. Активно ведется обсуждение возможности применения в увеличенных дозах полимиксинов, даптомицина, квинупристина — дальфопристина, что диктуется их возросшей ролью в терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами бактерий. Однако применительно к дозированию этих антибиотиков до решения вопроса пока далеко.

Фармакокинетика антибиотиков у каждого больного индивидуальна. Отличия могут быть как не очень существенными, так и значительными [7, 10]. Это хорошо проявляется при оценке проникновения антимикробных препаратов во влагу передней камеры глаза в случае их введения в конъюнктивальный мешок. Различны концентрации в стекловидном теле при парентеральном, субконъюнктивальном и ретробульбарном введении препаратов. Почему это происходит — далеко не всегда понятно. На всасывание, распределение и выведение антибиотиков влияют многие факторы; одни неочевидны, другие достаточно изучены. Назовем некоторые из них, не вызывающие сомнений:

1. Нарушение функции экскреторных органов. Большинство антибиотиков выводится почками, некоторые — печенью. Остальные пути выведения особой роли не играют. Патология почек и печени способна резко замедлить экскрецию антимикробного вещества из организма, а это продлевает пребывание препарата в крови и тканях, способствует нарастанию концентраций по мере повторных введений лекарства (если не делают необходимую поправку — уменьшают разовую или суточную дозу).

2. Физиологическая незрелость экскреторных органов. Естественно, это касается детей. Первый месяц жизни ребенка экскреторные органы хуже, чем у взрослых, справляются со своими функциями. Потом постепенно экскреция становится интенсивной и даже избыточной, пока у подростка выведение лекарств не достигает уровня, характерного для взрослых.

3. Для офтальмологической практики особое значение имеет локальная патология. Это же касается всех тканей организма человека. Патология способна как увеличить проникновение антибиотика в пораженные структуры, так и ограничить ее вплоть до полного прекращения поступления лекарства к месту локализации возбудителя инфекционного процесса. Яркий пример первого — увеличение проницаемости тканей для антибиотиков при процессах бактериальной природы. Уже упоминалось, что пенициллин очень плохо проникает через интактный гематоэнцефалический барьер. Но если мозговые оболочки воспалены (подчеркнем: если процесс связан с бактериальной инвазией), то пенициллин преодолевает этот барьер и создает в СМЖ лечебные концентрации. Как будет показано далее, такой же эффект можно наблюдать и при поражении глаз. С другой стороны, прекращение кровотока, образование массивных рубцовых структур или секвестрация тканей ведут к резкому сокращению, а порой — к полному прекращению поступления антибиотика в очаг поражения, исключая возможность эффективной антибиотикотерапии.

4. Изменение физиологических процессов, не связанных с патологией. Выделим в данном случае два естественных для человека состояния: беременность и старость. У стариков и пожилых людей экскреция антибиотиков происходит медленнее; в результате их содержание в крови обычно больше, чем у молодых. Возможен рост максимальных концентраций препаратов, особенно при их курсовом введении. Это прослежено как для ряда бета-лактамов, так и аминогликозидов, а последнее таит в себе немалую опасность для больного, если не регулировать дозу антибиотика.

Определенные изменения фармакокинетики происходят и у беременных женщин. Многочисленные исследования показывают, что это происходит с широким кругом антимикробных препаратов. Однако полученные данные очень пестры, закономерности установить сложно, поскольку в одних случаях наблюдали снижение концентраций, в других (что чаще) — их увеличение. Высказано

предположение, что особую роль в изменении фармакокинетики играют те осложнения, которые связаны с беременностью.

5. Большой, но недостаточно изученной проблемой является влияние на фармакокинетику антибиотиков сопутствующей фармакотерапии. Интерференция лекарств способна привести к изменению структуры молекулы каждого из препаратов, препятствовать проникновению их из кровяного русла в пораженные ткани, ограничивать всасывание антибиотиков из кишечника, усиливать или, наоборот, лимитировать экскрецию антибиотиков почками и др.; такие факты известны, хотя эти данные носят разрозненный характер и мало учитываются при проведении антибиотикотерапии. Тем не менее в ряде инструкций учитывается интерференция препаратов.

Третье базовое положение антибиотикотерапии декларирует необходимость ее безопасности для больного человека. Семидесятилетний опыт клинического применения антибиотиков показал, что их огромный вклад в спасение человеческой жизни может быть по-настоящему оценен только в том случае, если одновременно учитывают и ту опасность для больного, которую представляет собой применение данной группы лекарств.

Принцип безопасности при клиническом применении антибиотиков был, есть и будет актуальным. Предвидеть осложнения, своевременно распознавать их симптомы, суметь внести коррективы в антибиотикотерапию так, чтобы купировать осложнение без снижения эффективности проводимого лечения, — все это признаки высокой врачебной квалификации, грамотности службы клинической фармакологии лечебных учреждений. Надо признать, что с этой проблемой далеко не все обстоит благополучно. Осложнения зачастую не видят, их симптомы объясняют любой иной причиной, но не фармакотерапией. Соответственно не вносятся коррективы ни в дозирование, ни в сам выбор лечебного препарата. Изучение особенностей повреждающего действия антибиотиков, в том числе на глаз, сам учет его проявлений в нашей стране остаются ограниченными, требуют существенно большего внимания.

Прежде всего, напомним те типы повреждающего действия, которыми обладают противомикробные препараты (а они имеют свои особенности и по сути, и по номенклатуре) [1, 3, 4, 5]:

1. Прямое токсическое (органотропное) действие.
2. Аллергенное действие.
3. Побочное (биологическое) действие.

Обратим внимание на третий тип повреждающего действия, который отражает по преимуществу (но не исключительно) нарушение микробного баланса в организме больного. Такой эффект присущ только противомикробным препаратам. Более того, часто многие авторы используют термин «побочное действие» для обозначения любого его варианта. Когда же речь идет об антибиотиках, принято в качестве обобщающего понятия использовать словосочетание «повреждающее действие», а «побочное» оставить только для обозначения такого действия на микробы в организме больного, которое приводит к осложнению.

Повреждающему действию антибиотиков на органы зрения посвящен специальный раздел. Но больного с офтальмопатологией лечат не только местно, но и системно. Важно знать и учитывать все потенциально возможные варианты повреждающего действия противомикробных препаратов. Остановимся на названных выше, подчеркнув, однако, что не всегда можно точно отнести каждый из них к той или иной группе. Однако это важно, поскольку и диагностика, и профилактика, и лечение осложнений во многом определяются их спецификой.

### ***Прямое токсическое действие (ПТД)***

ПТД — повреждающее действие, зависящее от химической природы лекарственного вещества. Оно имеет ряд принципиальных особенностей, которые можно и должно знать, чтобы избежать осложнения, вовремя распознать его симптомы и надлежащим образом лечить.

1. ПТД избирательно. Антибиотик повреждающим образом действует только на определенный орган или конкретную ткань. Их называют «мишенями». Таких мишеней может быть несколько, может быть одна. Но никогда среди антибиотиков, разрешенных к клиническому применению, не было универсально токсичных препаратов.

2. Раз у каждого антибиотика свои мишени, значит, и симптомы повреждающего действия будут вполне определенными, связанными с нарушением определенного органа. Если, например, антибиотик нефротоксичен, значит, надо помнить о симптомах нарушения функции почек, отслеживать их, искать пути профилактики возможного осложнения, адекватно обследовать больного. Взвешенно выбирать другие медикаментозные средства, чтобы не потенцировать нефротоксичность антимикробного препарата.

3. ПТД возникает прежде всего как результат неверно выбранной дозы, поскольку ПТД дозозависимо. Только в том случае, если выбранная доза препарата и путь его введения в организм приводят к тому, что концентрация антибиотика в крови «перешагивает» через предельно допустимую, может развиваться симптомокомплекс органотропного действия, т. е. проявится ПТД. Отсюда рекомендация определять концентрации антибиотиков в крови, их фармакокинетику. Это особенно касается антибиотиков строгого дозирования (см. выше), у которых различие между предельно допустимой и лечебной концентрацией невелико (аминогликозиды, полимиксины, гликопептиды и др.). Чрезвычайно важно не ошибиться в дозе, не только разовой, но и суточной. Учесть все, что может способствовать созданию запредельной концентрации в крови, — сложнейшая из задач.

4. До сих пор исходили из того, что нельзя перешагивать определенный порог. Но для любого врача очевидно, что «порог» одного больного может отличаться от чувствительности к повреждающему действию антибиотика у другого. И это так. Проявлению прямого токсического действия во многом способствует состояние органа или ткани «мишени». Патологически измененная «мишень» значительно чувствительнее к повреждающему действию антибиотиков, что необходимо учитывать при назначении препарата(ов) больному.

5. Фармакотерапия с использованием лекарственных средств, имеющих общую с антибиотиком «мишень» в организме человека, потенцирует ПТД антимикробного лекарственного средства (можно сказать, что антибиотик способствует развитию осложнения, вызванного другим препаратом). Отсюда вытекает требование не применять параллельно два лекарственных соединения с однотипным ПТД. К таким, например, относятся два аминогликозида или сочетание полимиксина с аминогликозидом.

6. Органотропное действие зависит от состояния экскреторных органов. Механизм очевиден. Если выведение антибиотиков из организма больного ограничено, замедлено, а режим введения препарата не скорректирован, то концентрация его в крови будет расти и может достичь критического уровня. Отсюда ПТД. Как уже упоминалось, основными объектами наблюдения должны быть почки и печень. На данный момент нет точной информации, как регулировать дозирование при патологии печени, на какие критерии при этом опираться. Проще те лекарственные средства,

в выведении которых печень играет существенную роль (рифампицин, цефоперазон, левомецетин, линкозамиды, гризеофульвин и некоторые другие) при тяжелых поражениях печени просто не применять. Иное дело — когда речь идет о почечной экскреции других антибиотиков (пенициллины, большинство цефалоспоринов, аминогликозиды). Ориентируясь на клиренс эндогенного креатинина, можно с большой вероятностью выбрать допустимую дозу препарата и тем самым существенно снизить (или даже исключить) возможность повреждающего действия. Впрочем, как уже упоминалось, куда спокойнее опираться на результаты определения концентрации антибиотика в крови и на основании этих данных корректировать дозу. Но, конечно, одно другое не исключает.

7. Поскольку прямое токсическое действие напрямую зависит от фармакокинетики антибиотика, необходимо еще раз упомянуть и о его своеобразии у людей разных возрастных групп. У пожилых и новорожденных большая чувствительность к ПТД связана с недостаточностью экскреторных органов, что при отсутствии коррекции дозы может привести к превышению допустимого порога концентраций. У новорожденных гистогематические барьеры недостаточно селективны. Это в наиболее яркой форме проявляется в нейротоксичности аминогликозидов. Своеобразным осложнением противомикробной терапии у новорожденных является гипербилирубинемия (билирубиновый токсикоз), развивающийся как следствие вытеснения билирубина из его конъюгата с альбумином крови. Есть сообщения о подобном осложнении при лечении цефтриаксоном, сульфаниламидами.

Обратим внимание на то, что ПТД в практическом плане имеет важные особенности — оно предсказуемо, оно имеет конкретные клинические признаки, его можно предупредить, если учитывать все моменты, способствующие возникновению осложнения.

Второй тип повреждающего действия, с которым врачи сталкиваются достаточно часто, — это аллергенное. Его проявления — прямая противоположность ПТД. Прежде всего они не являются специфичными для противомикробных препаратов. Все, что мы знаем об аллергенном действии любых лекарств, может быть распространено и на антибиотики. Естественно, это же можно сказать и о самих противомикробных средствах различной химической природы. Правда, частота возникновения тех или иных осложнений аллергенной природы при использовании антибиотических препаратов различна. Но и только.

Раз аллергенное действие универсально, не избирательно, то, конечно, никаких специфических симптомов у него нет. Порой просто невозможно установить, какое из лекарств в процессе лечения явилось причиной аллергической реакции.

Далее, нет очевидной зависимости от дозы, ни разовой, ни суточной. Если больной сенсибилизирован к данному антибиотику, он способен дать симптомокомплекс аллергической реакции и на очень большую, и на минимальную (иногда просто ничтожную) дозу лекарства. Но повторим, это в том случае, если сенсибилизация уже есть. Другое дело само ее возникновение. Тут зависимость имеется. Чем дольше контакт человека с антибиотиком, тем выше вероятность сенсибилизации. Но вот очевидного баланса между продолжительностью контакта и фактом повышенной чувствительности нет. Этот период в каждом индивидуальном случае свой. Можно говорить только о тенденции.

Аллергенный статус развивается только как следствие контакта с противомикробным препаратом. Единственное исключение — передача специфических антител от матери ребенку. Ребенок может оказаться восприимчивым к антибиотику благодаря такому механизму и через кровь в дородовой период, и через молоко в послеродовой. Во всех иных случаях речь идет о прямом контакте больного с аллергеном. Он может быть следствием медицинских манипуляций (кого только сейчас не лечат антибиотиками), но может иметь и внемедицинскую природу. Известно, например, что несмотря на все запретительные мероприятия изгнать из сельского хозяйства, главным образом из животноводства «медицинские» антибиотики пока не удается. Многие из тех, которые именуются «ветеринарными» (тилозин, энрофлоксацин, неомицин), дают перекрестную сенсибилизацию к целому ряду препаратов «для человека». Передаются они человеку чаще всего с продуктами питания. У тех, кто работает с животными, контакт еще более очевиден.

Сенсибилизация происходит при любом пути введения препарата в организм человека: парентеральном, оральном, ингаляционном, при нанесении антибиотика на кожу и слизистые. Естественно, не является исключением и та практика применения противомикробных препаратов, что принята в офтальмологии.

Антимикробные препараты являются аллергенами (тут нет исключений). Все антибиотики способны вызвать любой тип аллергической реакции. Однако для повседневной жизни, для ситуаций, с которыми сталкивается практикующий врач, нужно сделать

важную оговорку. По частоте вызываемых аллергических реакций, по частоте тех или иных клинических проявлений этих реакций, по тяжести осложнений аллергенной природы антимикробные препараты неравнозначны. Это тот случай, когда исключения лишь подтверждают правило. Самые благополучные с точки зрения прямого токсического действия бета-лактамы, пенициллины и цефалоспорины в первую очередь являются наиболее частыми индукторами аллергических реакций, в том числе наиболее тяжелых и опасных для больного.

Аллергические реакции на введение антибиотиков могут проявляться как анафилаксия, многовариантные кожные проявления, цитотоксические реакции с поражением внутренних органов, феномен Артюса или как патология крови. Частота и тяжесть этих поражений при введении антибиотиков различна. Самое тяжелое и грозное осложнение — анафилактический шок. До сегодняшнего дня он остается среди самых опасных осложнений антибиотикотерапии. Список тех антибиотиков, которые вызывали анафилактический шок, велик. За 60 лет в литературе накопились сообщения о его возникновении в ответ на введение пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, тетрациклинов, хлорамфеникола, макролидов, сульфаниламидов и др. Но недаром некоторые авторы, описывая собственные наблюдения этого осложнения при введении антибиотиков, образно говорят об анафилактоидной, т. е. похожей на анафилаксию реакции. И это неудивительно. Редки случаи анафилактического шока при лечении тетрациклинами, макролидами, гликопептидами. Настолько редки, что если что-то похожее возникает, то остается сомнение, виноваты ли антибиотики, да и вообще — связан ли коллапс с фармакотерапией. Иное дело, когда осложнение развивается при введении аминогликозидов, цефалоспоринов и особенно пенициллина. Обратим внимание еще раз на то, что это тяжелейшее, опасное для жизни больного осложнение может возникнуть (что неоднократно наблюдали) при введении больному пенициллинов, как и других бета-лактамов, любым путем и в любой дозе, в том числе очень малой. Офтальмологическая практика ни в коей мере не является исключением. Несколько условно можно считать, что пенициллины являются причиной анафилактической реакции в 8–9 случаях из 10, далее идут цефалоспорины, потом аминогликозиды и лишь приблизительно менее чем в 1% случаев осложнение связано с применением других антибиотиков.

Упомянуть симптомы всех типов аллергенного действия антибиотиков вряд ли целесообразно хотя бы потому, что оно не имеет индивидуальных черт. Однако кожные проявления аллергии заслуживают быть кратко упомянуты. Прежде всего потому что это наиболее частое осложнение данного генеза, а также из-за очень широкой палитры симптомов — от легких и быстро проходящих до очень тяжелых. В одних случаях природа осложнения ясна. Реакция антиген–антитело проявляется как крапивница, отек Квинке, реакция Артюса, тромбоцитопеническая пурпура и некоторые другие. К реакции клеточного типа относится контактный дерматит. Менее ясна природа мультиформной эритемы, синдромов Лайла и Стивенса–Джонсона, эритемы нодозум, но большинство специалистов склонны трактовать их как осложнение иммунной природы.

Наиболее спорный вопрос: как поступать, если известно, что больной сенсibilизирован к одному из антибиотиков определенной группы? Можно ли в этом случае назначать другие препараты, имеющие структурное родство с очевидным антигеном? Дискуссия по преимуществу ведется вокруг бета-лактамов антибиотиков (пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов, монобактама — азтреонама). Как уже упоминалось, реакции на введение пенициллинов — это наиболее частое проявление осложнений данного типа, в том числе тяжелых. В то же время бета-лактамы — наиболее применяемая в клинике группа антибиотиков. В офтальмологии это не совсем так, тем не менее и в данном случае они представляют собой потенциально полезную группу препаратов этиотропного действия. Можно ли вместо пенициллинов в случае сенсibilизации к ним больного назначать цефалоспорины, карбапенемы, азтреонам? Насколько вероятна параллельная сенсibilизация? Есть сторонники замещения пенициллинов цефалоспорины и карбапенемами, полагающие, что опасность перекрестных аллергических реакций невелика и ею можно пренебречь. Другая точка зрения прямо противоположна: сенсibilизация больного к одному из бета-лактамов исключает применение других соединений этой группы. Авторы настоящего издания разделяют эту осторожную точку зрения, считая ее обоснованной. Является ли опасность перекрестной реакции редкой, до 1% наблюдений (по одной статистике), или частой, до 8–10% (по другим данным) — во всех случаях ее целесообразно учесть и исключить, заменив бета-лактамы на антибиотики иной структуры. Доказать отсутствие

перекрестной чувствительности лабораторным путем сложно и такое тестирование практикуется очень редко (хотя оно возможно). Единственный реальный способ избежать осложнения — это предупредить его, не дать ему возникнуть, исключить реакцию в принципе (т. е. прекратить прием бета-лактама).

Наконец, третий тип повреждающего действия — биологическое, побочное. Нет повода для дискуссии, реально ли оно; тут сомнений нет. А вот отдельные его проявления, их реальность, их клиническая значимость являются предметом обсуждения и даже отрицания. Антибиотики, как известно, не различают, патогенен микроб или нет, является он «пришельцем» или состоит в пуле резидентной микрофлоры человека. Антибиотик подавляет микроорганизмы, входящие в спектр его противомикробного действия. А к ним могут относиться и болезнетворные, и непатогенные, и весьма важные для гомеостаза, для жизнедеятельности человека микроорганизмы. При введении антимикробного лекарственного средства могут возникнуть три ситуации, являющиеся вариантами побочного (биологического) действия. Первый: антибиотик подавляет так называемую нормальную микрофлору человека, что приводит к дефициту ее функции. В отечественной литературе такое состояние принято называть дисбиозом (дисбактериозом). Второй вариант осложнения — замещение резидентной микрофлоры, чей рост ингибирован антимикробными препаратами, иными микроорганизмами, патогенными или формально сапрофитными, что приводит к так называемой суперинфекции, клинически выраженному патологическому состоянию, в том числе и крайне тяжелому. Третий вариант побочного действия — это вызванный антибиотиком лизис микробных клеток с высвобождением токсичных для человека продуктов и последующим симптомокомплексом токсико́за. Исторически самым первым и демонстративным осложнением подобного рода была сегодня редко встречающаяся реакция Яриша–Герксгеймера, возникающая в результате лизиса сальмонелл под действием хлорамфеникола (левомицетина). Сегодня куда более опасны органичные поражения, возникающие в результате высвобождения токсинов стафилококка и лизиса некоторых токсигенных штаммов грамотрицательных бактерий семейства кишечных (не только сальмонелл), а также так называемых неферментирующих.

Предметом дискуссии является реальность и клиническая значимость дисбиоза (дисбактериоза). Многие авторы, особенно

зарубежные, такой диагноз не признают. Тем не менее в мировой практике интенсивно изучается резидентная микрофлора человека, ее значимость и влияние на нее неблагоприятных факторов, в том числе антибиотикотерапии. Так что все не так однозначно. Очевидно и другое. Суперинфекция как осложнение антибиотикотерапии ни у кого не вызывает никаких сомнений. Но ее пусковым фактором является то, что принято называть дисбиозом. Именно подавление антимикробным препаратом доминирующей микрофлоры и создание своего рода «микробной ниши» формируют условия для доминирования минорной группы микроорганизмов или тех из них, что являются транзиторными, или вообще нетипичными для той области, где вегетирует микроб-возбудитель суперинфекции. Осложнение чаще всего развивается в кишечнике, особенно в толстом. Оно может проявиться во влагалище, ротовой полости, носоглотке, на коже. Однако доминирующее количество наблюдений связано с кишечным трактом. Суперинфекция может быть вызвана такой минорной или транзиторной флорой кишечника, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Esherichia coli* (обычно с измененными биохимическими свойствами), *Candida albicans*, *Clostridium difficile* и некоторые другие. Тяжелые клинические формы суперинфекции, как правило, проявляются симптомокомплексом колита. Диагностика, в том числе микробиологическая, является не особенно сложной, если не забывать, что выделение и типирование *Clostridium difficile* требует не самой расхожей микробиологической техники. На осложнения, связанные с последним микробом, следует обратить особое внимание.

Попробуем теперь исходя из сказанного кратко суммировать те условия, при которых проявляется биологическое (побочное) действие антибиотиков [4, 7, 11]:

1. Резидентная флора, прежде всего облигатно-анаэробные бактерии — бактероиды, зубактерии, другие, все или некоторые из названных, должны быть чувствительны к применяемому антибиотику. Есть экспериментально подтвержденные основания считать, что именно с подавления в кишечнике облигатно-анаэробных бактерий начинается тот процесс, который далее выливается в симптомокомплекс побочного (биологического) повреждающего действия антимикробных препаратов.

2. Величина дозы антибиотика имеет большое значение. Развитие осложнения дозозависимо. Чем больше доза (прежде всего

курсовая) антимикробного вещества, тем вероятнее развитие дисбактериоза и суперинфекции.

3. Спектр действия антибиотика играет очень важную роль в возникновении патологии. Очевидно, что широкоспектральные антибиотики потенциально наиболее опасны. Однако это не исключает развития осложнения при назначении любого антимикробного вещества, так как чувствительность микробов, представляющих резидентную флору человека, в том числе анаэробных, очень разнообразна.

4. Оральный путь введения антибиотика способствует возникновению дисбактериоза кишечника, особенно если препарат плохо всасывается в тонком кишечнике. Но это не исключает возможность осложнения при парентеральном введении антимикробного вещества, особенно в том случае, если он активно выводится с желчью или с кишечным секретом.

5. Колонизация кишечника полирезистентными штаммами является неблагоприятным в прогностическом отношении фактором. В случае селективного давления антибиотиков в ряде клинических ситуаций кишечная суперинфекция может трактоваться как вариант госпитальной инфекции.

6. Развитию осложнения способствуют истощение, длительно текущая или рецидивирующая патология, интоксикации и другие факторы, приводящие к нарушению иммунитета.

Последнее необходимо подчеркнуть особо. «Школьная» истина: состояние больного в целом, его гомеостаз имеют огромное значение для возникновения и развития осложнения, суперинфекции в том числе. Антибиотики, их антимикробное действие — это важный пусковой механизм, но далеко не всегда единственный и решающий.

Краткий обзор повреждающего действия антибиотиков затрагивает лишь основные формы, базовые варианты тех осложнений, которые должны быть объектом врачебного контроля. В каждой клинической дисциплине в той или иной мере могут быть названы свои варианты, свои особенности тех неблагоприятных реакций, с которыми сталкиваются в процессе противомикробной терапии. Офтальмологической практике это присуще в полной мере. И это касается не только осложнений, но и всех аспектов антимикробной терапии, в том числе чувствительности возбудителей инфекции глаз к антимикробным лекарственным средствам, принципов их дозирования на основе своеобразия фармакокинетики

антимикробных препаратов — их проникновения в ткани глаза. Это в конечном итоге затрагивает саму практику лечения инфекций глаз, те повседневные задачи, которые должен решать и решает офтальмолог.

## Литература

1. *Арчер Г., Польк Р.* Профилактика и лечение бактериальных инфекций. Внутренние болезни по Тинсли и Харрисону. Кн. 3. М., 2005. С. 1039–1056.
2. *Белосуев Ю. Б., Гуревич К. Г.* Клиническая фармакокинетика. М., 2005.
3. *Егоров Е. А., Астахов Ю. С., Ставицкая Т. В.* Офтальмофармакология. М., 2005.
4. *Збаровский А. Б., Тренков И. Н.* Осложнения фармакотерапии. М., 2003.
5. *Змушко Е. И., Белозеров Е. С.* Медикаментозные осложнения. СПб., 2001.
6. *Майчук Ю. Ф.* Инфекционные заболевания глаз // Рациональная антимикробная фармакотерапия / Ред. В. П. Яковлев, С. В. Яковлев. М., 2003. С. 443–465.
7. *Поляк М. С.* Антибиотикотерапия. Теория и практика. СПб., 2010.
8. *Поляк М. С.* Роль микробиологической службы в обеспечении эффективной антибиотикотерапии на современном этапе // Современная лаборатория. 2014. № 15 (3). С. 51–55.
9. *Поляк М. С.* Антибиотикотерапия проблемных инфекций (преодоление резистентности). СПб., 2015.
10. *Холодов Л. Е., Яковлев В. П.* Клиническая фармакокинетика. М., 1985.
11. Чэмберс Г. Общие сведения об антимикробных средствах // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М., 2006. С. 878–899.
12. *Яковлев В. П., Яковлев С. В. (ред.).* Рациональная антимикробная фармакотерапия. М., 2003.
13. *Abelson M., Shapiro A., McLaughlin J.* Resistance Fighters: An Antibiotics Update // *Rev. Ophthalmol.* 2014. N 6 (5). P. 54–66.
14. *Bertino J.* Impact of antibiotic resistance in the management of ocular infections: the role of current and future antibiotics // *Clin. Ophthalmol.* 2009. N 3 (3). P. 507–521.
15. *Callegan M., Engelbert M., Parke D. et al.* Bacterial Endophthalmitis: Epidemiology, Therapeutics, and Bacterium Host Interactions // *Clin. Microbiol. Rev.* 2002. N 15 (1). P. 111–124.
16. *Durand M.* Endophthalmitis // *Clin. Microbiol. Infect.* 2013. N 19 (3). P. 227–234.
17. *Holland E., McDonald M., Parekh J., Sheppard J.* Antibiotic Resistance in Acute Postoperative Endophthalmitis // *Ophthalmology.* 2014. N 121 (11). Suppl. P. S1–S9.

18. *Khardori N.* Antibiotics — Past, Present, and Future // *Med. Clin. N. Am.* 2006. N 90 (6). P. 1049–1076.
19. *Moss J., Sanislo S., Ta C.* Antibiotic Susceptibility Patterns of Ocular Bacterial Flora in Patients Undergoing Intravitreal Injections // *Ophthalmology.* 2010. N 117 (11). P. 2141–2145.
20. *Radnika M., Mithal K., Bawdekar A. et al.* Pharmacokinetics of intravitreal antibiotics in endophthalmitis // *J. Ophthalmol. Inflam. Infect.* 2014. N 4 (1). P. 22–30.
21. *Rice L.* The clinical consequence of antimicrobial resistance // *Curr. Opin. Microbiol.* 2009. N 12 (5). P. 476–481.