

**М.С.Поляк**

# **Основы антибиотикотерапии**

**НИЦФ, 2003**

УДК  
ISBN

Основы антибиотикотерапии. — Санкт-Петербург, НИЦФ, 2003 г. — с.

Автор: М.С.Поляк, докт.мед.наук, профессор,  
научный директор НИЦФ,  
зав.лабораторией химиотерапии  
и экспериментальной микробиологии НИТИАФ

© М.С.Поляк  
© НИЦФ

## Оглавление

Рациональная антибиотикотерапия: что стоит за этим понятием (вместо предисловия).....	4
Принципы рациональной антибиотикотерапии. Положения Флеминга.....	5
Чувствительность возбудителя — основа клинического применения антибиотиков.....	5
Что такое устойчивость микроорганизмов к антибиотикам.....	9
Основы дозирования антибиотиков. Фармакокинетика антибиотиков.....	11
Повреждающее действие антибиотиков: классификация, диагностика, профилактика.....	15

## **Рациональная антибиотикотерапия: что стоит за этим понятием** *(вместо предисловия)*

Есть такое понятие — «рациональная антибиотикотерапия». Его широко используют. Это словосочетание даже стало в свое время названием одного из лучших отечественных руководств (см. С.М.Навашин и И.П.Фомина). Не без основания возражают: антибиотикотерапия, она или есть, или ее нет. Не может быть «нерациональной» антибиотикотерапии. Так-то оно так, но ведь понятно и то, что имели и имеют ввиду авторы, когда говорят именно о рациональном применении антимикробных препаратов. Уйти от эмпиризма, уйти от случайности в выборе антимикробного препарата, от стереотипов и того «индивидуального» опыта, который, порой, является прикрытием для антибиотикотерапии, вряд ли заслуживающей называться рациональной. Но главное, что заключено в характеристике, это опора на ряд критериев, порой очевидных, порой условных, но в целом базовых, определяющих максимально возможную обоснованность при выборе антимикробного препарата, его дозы и пути введения в организм.

Эти критерии на слуху, их упоминают часто и в руководствах, и инструктивных материалах, и в повседневной жизни врача. Чувствительность возбудителя к антибиотикам и ее антитеза — резистентность, спектр противомикробного действия препаратов и вторичная (индуцированная) устойчивость, фармакокинетика антибиотиков и обоснованность выбора их дозы, связь между фармакокинетикой препаратов и чувствительностью к ним микробов, между фармакокинетикой и повреждающим действием антимикробных лекарственных средств, повреждающее действие антибиотиков как основа выбора самого препарата и его дозы. Очевидные, разумные критерии, неоспоримые по сути, по смыслу в них заключенному. Но критерии в повседневной жизни врача хороши тогда, когда их очевидность не абстрактна, не является аксиомой, доказывать которую не нужно, а, наоборот, являются объектом осмысления, обсуждения, а в идеале — дискуссии. В медицине истина в последней инстанции, зачастую, вещь сомнительная.

Отечественная литература по антибиотикотерапии включает ряд информативных и глубоких работ, в которых серьезно анализируют названные выше проблемы. Но всегда ли в них об этих сложных вопросах говорится с той простотой, которая делает то или иное понятие очевидным для практического врача, далекого от клинической микробиологии и клинической фармакологии — базовых дисциплин противомикробной терапии.

Наверное, часто это так, а в других случаях и не так. И тогда, например, для практикующего врача понятие — чувствительность микроба к антибиотику — сводится к резюме: «чувствителен, значит лечить можно, устойчив — нельзя».

И вот тут возникает вопрос, надо ли врачу клиницисту, да и многим врачам лаборантам понимать (не знать, а именно понимать), что такое чувствительность (или резистентность) или это удел профессионалов? Ведь клиницист лечит по инструктивным материалам, стандартам, лаборант работает по утвержденным методическим указаниям. Или, надо ли им понимать, что такое фармакокинетика, если в инструкции есть указание о дозе? Представляется, что да, надо. Надо в тех пределах, которые позволяют и лечить, и анализировать не механически. Можно с уверенностью сказать, что осмысление повышает эффективность работы и того, и другого врача. Детали можно оставить профессионалам. Основы следует использовать любому специалисту, имеющему отношение к антибиотикотерапии вне зависимости от его прямой функции (лечение, аналитика).

Данная лекция — это попытка сказать просто, именно просто, о многих сложных вопросах, базовых для антимикробной химиотерапии. Возможно, одним врачам простота уже не нужна. Но опыт многолетних контактов со специалистами разных дисциплин, в том числе и лекционный, позволяет думать, что определенной части врачей обсуждение названных выше понятий полезно.

Отсюда, скажем так, сверхзадача данной работы, а точнее тех лекций, которые автор имеет честь читать врачам и которые нашли в этой публикации свое отражение.

## **Принципы рациональной антибиотикотерапии. Положения Флеминга**

Говорить о принципах антибиотикотерапии — это значит постулировать те вопросы, на которые должен обязательно ответить врач, когда выбирает лечебный препарат и его дозу.

Совершенно очевидно, что антимикробные препараты в разных клинических ситуациях не равноценны, одни полезны, а 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. Их многократно формулировали с разной степенью убедительности.

Применительно к противомикробным препаратам это наиболее убедительно сделал создатель пенициллина английский микробиолог А.Флеминг еще в 1944 г. 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 годов, когда всего-то и было один антибиотик, три сульфаниламида, да несколько препаратов ртути и висмута. Вот и вся противомикробная химиотерапия. Однако, наверное, в этом была прозорливость замечательного ученого, который утверждал:

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

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

- антибиотик должен назначаться в такой дозе и вводиться таким путем, чтобы исключить или максимально ограничить его повреждающее действие.

Действительно, все просто, все очевидно: антибиотик должен быть адекватен возбудителю инфекции, а его доза должна быть достаточной для действия на микроб, но безопасной для человека. И просто, и очень сложно, потому что за каждым из этих положений стоит необходимость в большом пласте знаний, умение пользоваться информацией и надлежащим образом ее интерпретировать.

Итак, первое положение 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. Выделим два понятия: чувствительность микроба к антибиотику (-ам) и устойчивость его к ним. Надо подчеркнуть, что первый принцип Флеминга это краеугольный камень антибиотикотерапии. Это начало начал клинической утилизации противомикробных лекарственных средств. Чем глубже врач понимает, что такое чувствительность и устойчивость возбудителя к противомикробному препарату, тем шире выбор самих антибиотиков, тем смелее дозируется лекарственное средство (а это уже вторжение во второй принцип Флеминга), тем легче предусмотреть угрозу повреждающего действия (т.е. реализовать третье положение рациональной антибиотикотерапии). Почему это так, заслуживает специального обсуждения. И это представлено далее.

### **Чувствительность возбудителя — основа клинического применения антибиотиков**

Что такое «чувствительность», что стоит за этим понятием? Однажды, во время экзамена поступающая в аспирантуру претендентка на подобный вопрос экзаменатора ответила: «Если микроб не растет в присутствии антибиотика, значит он чувствителен, если растет — не чувствителен». Ехидный экзаменатор уточнил: «А что, если в пробирке со средой будет 1 мг/мл антибиотика и микроб не даст роста, он тоже чувствителен?». «Да», — ответила будущая аспирантка. «А если грамм?» — продолжал ехидничать экзаменатор. Почувствовав подвох, девушка задумалась. И зря. Потому что спрашивающий должен был уточнить, что он имел в виду, какую ситуацию. Представим себе, что с помощью антимикробного вещества надо обесплодить

некую искусственную полость или некий предмет. Можно ли в этом случае взять за предельную концентрацию данного соединения и мг/мл, и г/мл? Естественно. Если это вещество не агрессивно (вроде концентрированной кислоты) и экономика позволяет, то можно взять очень большую его концентрацию и убить микроб или остановить его рост. Микроб будет чувствителен. Но он может быть и устойчив даже к таким количествам антимикробного соединения. Автору как-то довелось изучать поведение микробов в полупродуктах противогрибных антибиотиков леворина и нистатина. Концентрация обоих веществ в этих субстратах была огромна, но многие бактерии и, даже, некоторые грибы (!) чувствовали себя в данных условиях превосходно, интенсивно размножались и, заодно, разрушали сам антибиотик: были бы влага и соответствующий температурный режим.

Но, как читатель уже заметил, речь, пока, шла о ситуации, при которой для очень больших концентраций антимикробных препаратов не было ограничений. Это очень важное обстоятельство. Иное дело, когда речь идет о человеке (или животном), которому надо ввести антибиотик. Приходится задуматься, а как отреагирует больной. В этом случае тоже все далеко не однозначно. Одно дело промыть раствором антимикробного вещества мочевой пузырь, другое — ввести его в трахеобронхиальное дерево (зная, что большая часть введенного препарата будет удалена или больной сам его «выкашляет») и третье — ввести антибиотик в кровяное русло. Понятно, что во всех трех случаях в действие вступает важнейший лимитирующий фактор — повреждающее действие антимикробного соединения. И он уже не позволит для подавления микроба создать концентрацию г/мл в первом случае, заставит оценить свойства антибиотика, чтобы решить вопрос об опасности концентрации мг/мл во втором, а в крови никогда не удастся создать концентрацию, измеряемую такими количествами антибиотика. Для подавляющего их числа они, допустимые концентрации, вообще измеряются несколькими микрограммами или несколькими десятков микрограмм. Большие опасны для больного. Значит, микроб уже не может считаться чувствительным, если для подавления роста его популяции нужны граммы или миллиграммы антимикробного лекарственного средства. Он будет чувствителен только в том случае, если его рост и размножение будут подавляться такими количествами антибиотика, которые реально достижимы в организме человека без угрозы проявления повреждающего действия лекарства на органы и ткани пациента.

Таким образом, понятие чувствительности микроба может быть общим, не соотнесенным к повреждающему потенциалу лекарства (ее иногда называют «микробиологическая чувствительность») и «клиническим», которое является производным от оценки целого ряда факторов: той наименьшей концентрации, которая реально может подавить данный микроб, тех концентраций, при которых может проявиться повреждающее действие антимикробного лекарства на человека, поведением препарата в организме человека — его фармакокинетикой в зависимости от дозы и пути введения больному. К этому иногда присовокупляют клиническую эффективность лекарства, безусловно, наиважнейший, но, увы, далеко не всегда реальный критерий. Слишком много факторов влияет на то, как больной реагирует на проводимую терапию (и не только антибиотиками). Вот почему по некоторым, не лишены оснований методикам, та интерпретация, которая предусмотрена для чувствительных и не чувствительных микробов, целиком базируется на сопоставлении того, сколько антибиотика надо, чтобы микроб престал размножаться, и сколько его реально может быть у человека в крови, если вводить не опасную для него дозу лекарства. Об исключениях — разговор отдельный.

Надо заметить, что определение критериев чувствительности, это очень трудоемкий и дорогостоящий процесс, требующий усилий многих десятков исследователей, в основном, микробиологов, но не только.

Прежде, чем продолжать эту тему, нужно упомянуть несколько понятий, которые прочно вошли в характеристику чувствительности микроба к антибиотикам. Без этого обсуждать проблему будет сложно.

В первую очередь следует упомянуть еще раз минимальную подавляющую концентрацию, МПК в отечественной литературе или МИК в зарубежной («И» — это от слова ингибция, МИК — минимальная ингибиторная 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

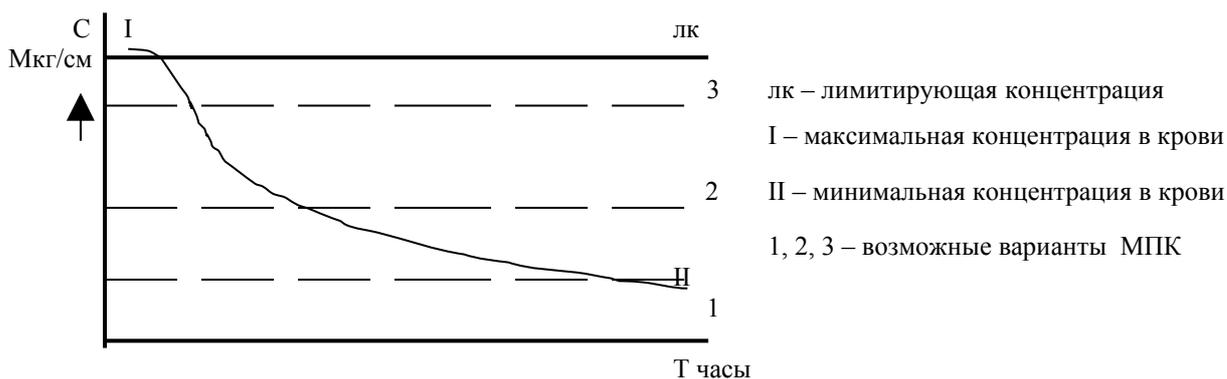
в методе исследования быть не должно (иначе результат не удастся ни интерпретировать, ни сравнить).

В этой же связке надо упомянуть МБК — минимальную бактерицидную концентрацию, которая должна определяться в тех же стандартных условиях, что и МПК.

Далее надо отойти от величин, определяемых в пробирке, и назвать те количества antimicrobial вещества, которые находят в крови. Почему это необходимо — очевидно. Для лечебного процесса важны не концентрации в пробирке сами по себе, а то, как они соотносятся с концентрациями, достижимыми в крови, насколько именно они отражают тот уровень противомикробной активности, что достижим в организме человека. И здесь же упомянем предельно допустимую концентрацию, т.е. тот порог, через который с помощью дозирования нельзя переступать. В противном случае возникает угроза здоровью, а иногда и жизни больного.

Итак, мы вплотную подошли к проблеме фармакокинетики antimicrobial препаратов или, что правильнее, концентрации их в крови. Вообще-то это особая тема (она лежит в основе выбора дозы препарата), но в данном случае говорить об этом явлении необходимо: концентрация в крови взята как отправная точка для сравнения с МПК. Эта величина (концентрация в крови) не постоянная, а переменная. Возьмем для простоты ту кривую концентраций, которая может быть нарисована 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, почему его концентрация в крови интенсивно снижается. Наступает некое равновесие. Но в этот же момент человеческий организм включает естественный для него механизм выведения чужеродного вещества. Это 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 концентрация, которая бывает на момент очередного введения препарата. И, наконец, еще раз следует назвать и ту величину, которая является лимитирующей, предельно допустимой, т.е. той концентрацией в крови, превышение которой грозит проявлением прямого токсического действия antimicrobial веществ. Как уже говорилось выше, не будь этого фактора, можно было бы вводить любую дозу антибиотика и создавать в организме такой его уровень, который нужен для терапевтического эффекта. Понятие чувствительности возбудителя отпала бы само собой. Но этого нет. Кривая концентраций в крови не может быть выше определенной величины. Изобразим это на рисунке. Вот как должно быть при струйном введении антибиотика в сосудистое русло.



А теперь допустим 3 варианта МПК для возбудителя, который вызвал инфекцию у нашего 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. Представим себе, что МПК меньше концентраций в крови лишь ограниченный промежуток времени (линия 2). Может ли в этом случае проявиться лечебный потенциал antimicrobial средства? Да, может. Но только в определенных случаях. 1. 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 (почки, печень). 2. Если антибиотик обладает выраженным постантибиотическим действием. Мы не лучшим образом представляем себе клиническую значимость т.н. постантибиотического эффекта, но то, что он может оказаться позитивным фактором при терапии заболевания, вполне допустимо. 3. Представим себе, что лимитирующая планка (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 выше нарисованной. Штамм, чувствительность которого к обсуждаемому антибиотику казалась сомнительной, окажется чувствительным. На самом деле во всех перечисленных ситуациях (и некоторых не названных тоже, просто они менее очевидны) анализируемую культуру микроба по чувствительности принято называть промежуточной или малочувствительной.

Наконец, часто бывает так, что МПК (она помечена на рисунке третьей) выше концентраций в крови. Очевидно, что в этом случае подавляющее действие антибиотика исключено, а следовательно и клинический эффект будет маловероятен. Такой возбудитель признается устойчивым к антибиотику.

Итак, суммируя, мы можем выделить 3 варианта чувствительности микроба: чувствительный, промежуточный (малочувствительный) устойчивый (резистентный). Но эта характеристика дана по сопоставлению МПК и концентраций антибиотика в крови человека. А любой отечественный врач знает, что в подавляющем большинстве случаев (если не исключительно) клинический микробиолог делает свое заключение не по МПК, а по размерам зон подавления роста микроба вокруг т.н. дисков. В мировой практике самый частый (а в России за редким исключением единственный) метод оценки чувствительности возбудителя к антимикробным препаратам это диск-диффузионный метод, метод дисков. Почему он самый частый, понятно. Он легче в исполнении, чем метод серийных разведений, с помощью которого определяют МПК, он дешевле.

Что же такое, этот самый распространенный диск-диффузионный метод? Все его положительные свойства уж названы, других нет. А вот негативные, отличающие его от «серийного» не в лучшую сторону, есть. Метод дисков вторичен. Он производное от метода серийных разведений. Он точен настолько, насколько отражение другой величины, взятой в иных условиях, может быть точным.

Как известно, принцип диск-диффузионного метода внешне прост: антибиотик диффундирует из диска в засеянный тестируемым микробом питательный агар и там, где концентрация антимикробного вещества в среде равна или больше минимальной подавляющей концентрации, микроб роста не дает. Образуется зона подавления роста, по величине (диаметру) которой судят о чувствительности или устойчивости данного микроорганизма к данному лечебному препарату. Как видно, исходят из того, что определенной МПК соответствует некий определенный размер зоны подавления роста микроба, что между тем и другим существует корреляция. И зачастую это действительно так, в противном случае метод дисков не мог бы существовать. Однако все не так просто. Зонаобразование зависит от двух конкурирующих процессов, диффузии антибиотика в гель (питательную среду) и размножения микробной популяции в этой же среде. Чем интенсивней идет первый — тем зона больше, при преобладании второго — меньше. И тот и другой процессы зависят от очень многих факторов: качества дисков, которые должны в строго определенном режиме «отдавать» в гель антибиотик, качества питательной среды, которая должна обеспечивать баланс между процессом диффузии лекарственного вещества и интенсивностью роста микроба, величины посевной дозы микроба, инкубации и многих других казалось бы «мелких» факторов, которые не должны давать преимуществ ни одному из двух названных процессов, определяющих зонаобразование. Наконец, большое значение имеют свойства самого микроорганизма, причем не только родовые или видовые, но даже отдельного штамма: его особенности, его требования к условиям роста и размножения тоже могут влиять на размер зоны.

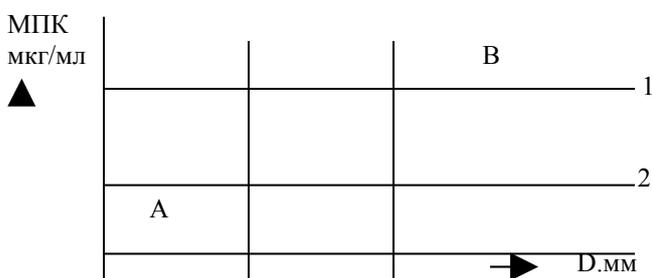
Как же решаются эти проблемы? Исключительно путем стандартизации. Диски, питательная среда, техника анализа — все должно быть строго стандартизовано. Например, диски изготавливают из картона определенного качества, по тонкой, состоящей из множества скрупулезно соблюдаемых условий технологии и при этом тщательно проверяются. Еще более высокими должны быть требования к питательной среде: многие ее компоненты трудно стандартизуемы и это накладывает свой негативный отпечаток на результативность анализа.

Отсюда необходимость в строгой проверке качества среды, в том числе в условиях клинических лабораторий микробиологии. То, что называют «входным контролем».

И, наконец, человеческий фактор. Исследователь должен скрупулезно соблюдать все требования к анализу. Шаг за шагом. Никаких вольностей, никакой «отсебятины».

Но еще более сложной проблемой является корректность, надежность тех показателей, которые определяют на основании сопоставления МПК и диаметров зон, образующихся при диффузии антибиотиков из дисков в засеянный микробом питательный агар. Теоретически все выглядит просто, МПК должна иметь некий эквивалентный диаметр зоны отсутствия роста. На самом деле размер зон варьирует, иногда в существенных пределах. Приходится прибегать к достаточно обширным исследованиям, параллельно выполненным со многими сотнями штаммов, у которых чувствительность определяется методом дисков и методом серийных разведений. Полученные данные заносят в систему координат.

На ось абсцисс откладывают размеры зон, на оси ординат — МПК. А затем против каждой из величин МПК помечают, какой размер диаметра зон получен при определении чувствительности конкретного штамма методом дисков. Образуется довольно пестрый набор данных. Система выглядит следующим образом.



Две горизонтальные параллельные линии внутри системы — это те МПК, которые отделяют устойчивые штаммы от промежуточных (1) и промежуточные от чувствительных (2). Эти МПК в литературе называют английскими словами *break-points* (что-то вроде «критические точки» или «точки отсчета»), а иногда просто *b.-p.* И вот теперь мы подходим к самому трудному моменту — как всю эту пеструю информацию использовать для того, чтобы определить те же самые *break-points*, но уже для размеров зон. Как разделить по размерам зон микроорганизмы на чувствительные, устойчивые и промежуточные (малочувствительные). Один из подходов к решению этой задачи основан на том, что линия раздела должна учитывать, с одной стороны, основную массу показателей (диаметров зон), адекватных МПК, и, с другой стороны, те не коррелирующие с МПК размеры зон, число которых не должно превышать определенного количества. По требованиям NCCLS в идеальном варианте количество таких экстремально «выскакивающих» значений (поля А и В) не должно быть более 1,5 – 3% в зависимости от того, в какой части графика они располагаются. Лишь в этом случае корректно отделить те величины зон, которые могут быть отнесены к критериям «чувствительные, резистентные или промежуточные».

Почему на все вышеизложенное обращено внимание читателя? Очевидно, что это не только информация, полезная всем, кто хочет понимать суть метода дисков. Она рельефно показывает зависимость метода от другого методического подхода, зависимость от определения МПК. Вот отсюда вытекает уже сказанное ранее — результаты, полученные диск-диффузионным методом, вторичны и, во многом, условны. Вот почему метод серийных разведений ни в коем случае не должен исключаться из практики работы клинических микробиологических лабораторий и использоваться во всех показанных случаях, с чем, пока, в отечественной практике дело обстоит не лучшим образом.

Но мало того. До сих пор мы исходили из допущения, что корреляция между МПК и размером зоны, пусть не всегда строгая, но существует. Однако это так применительно не ко всем антимикробным препаратам и, что чаще, не ко всем микробам. Для того, чтобы «работал» диск-диффузионный метод нужно, чтобы микроб образовывал на поверхности питательной среды газон, чтобы этот газон был ровный, гомогенный, чтобы рост культур продолжался не более 48 часов, а лучше 24 часа, чтобы микроб рос на питательной среде такого состава, который не содержал бы ингибиторы диффузии антибиотика в гель или инактивирующие его компоненты,

чтобы зоны подавления роста микроба были «читаемы», наконец, чтобы корреляция между МПК и размером зоны действительно была. Если для стафилококков, энтеробактерий, энтерококков и ограниченного числа других бактерий эта задача оказалась выполнимой, то для многих других микроорганизмов она еще не решена. Метод дисков, пока, не утилизируется или применяется в очень ограниченной степени при тестировании стрептококков, менингококков, облигатно анаэробных бактерий, микобактерий, грибов и ряда других микроорганизмов. Для них определение чувствительности чаще возможно только методом серийных разведений. Во многих случаях критерии чувствительности микроорганизмов вообще не определены ни для одного из методов.

Все это не случайно. Это отражение тех сложностей, которые возникают при определении показателей чувствительности, и той меры ответственности, которую ощущают профессионалы, настоящие специалисты, когда берут на себя смелость утверждать, по каким показателям можно или нельзя использовать для лечения больного тот и иной препарат.

## **Что такое устойчивость микроорганизмов к антибиотикам**

Теперь настало время поговорить о резистентности (устойчивости) микроорганизмов к противомикробным препаратам. Это огромная проблема, ее социальную значимость переоценить невозможно. Она заставляет тратить огромные деньги на преодоление этого феномена, искать новые антибиотики, решать сложнейшие эпидемические задачи. Но главное! Резистентность микроба, возбудителя заболевания, к лекарствам этиотропного действия делает лечение не эффективным, увеличивает продолжительность заболевания, инвалидизирует больного, уносит человеческие жизни. Резистентность — это одна из центральных проблем биотерроризма. И все это в совокупности (не только последнее и, главным образом, не оно) заставляет руководство ряда государств официально, с соответствующими организационными мероприятиями и финансовыми вливаниями относить нарастающую резистентность возбудителей заболеваний к антибиотикам к числу проблем национальной безопасности. И это очень и очень дальновидно.

Различают два типа устойчивости: первичную (природную, конститутивную) и вторичную (индуцированную). Первичная резистентность это признак, присущий семейству, роду или виду микроба. Она существует вне времени и не зависит от каких-либо ситуационных факторов. В том числе такая устойчивость не связана с селективным воздействием антибиотика. Ее не даром некоторые исследователи называют врожденной устойчивостью. Терминологически, возможно, такое определение не корректно (оно приемлемо к живым существам более высокого порядка, к человеку в том числе), но по смыслу этот термин совершенно верно отражает суть дела.

Первичная природная резистентность или чувствительность микроба определяют такую важнейшую характеристику антибиотика, как спектр его противомикробного действия. Обратим на неё внимание. Она имеет важнейшее клиническое значение. Универсальных антимикробных препаратов не существует. Даже самый широкоспектральный «суперантибиотик» изначально не активен в отношении определенных микроорганизмов, причем последних всегда больше, чем чувствительных. Например, к полимиксидам были и будут устойчивы грамположительные бактерии, к пенициллинам и цефалоспоридам — хламидии, микоплазмы, вирусы, грибы и ряд бактериальных родов и видов, весь бактериальный мир к тем препаратам, что принято называть противогрибными (исключения лишь подтверждают правило) и т.д. Все это входит в понятие спектр действия антибиотика. О нем должен помнить любой врач. Выбор антимикробного препарата без учета его спектра — грубая, непростительная ошибка.

Как правило, природная устойчивость микроорганизмов является хромосомной. Она определяется хромосомными генами. Изменить ее невозможно; преодолеть можно только антибиотиками или их сочетанием с иным спектром противомикробного действия, что и делается в повседневной клинической практике.

Вторичная (индуцированная) устойчивость обычно является следствием воздействия на микроб каких-либо повреждающих факторов. Наиболее частое и реальное в клинической практике, это действие самих антимикробных лекарственных средств. Они заставляют микробные клетки искать пути преодоления негативного воздействия, «решать» проблему сохранения популяции. Конечно, это несколько упрощенный взгляд на процесс, он отражает лишь видимую, очевидную часть такого явления, как индуцированная устойчивость. На самом деле, мы

значительно лучше знаем, как это выражается, чем почему это происходит. Вторичная индуцированная устойчивость может определяться изменением в геномном аппарате хромосом или особых структур — плазмид или не иметь к генам прямого отношения.

Для того, чтобы проследить некоторые очевидные и частые механизмы устойчивости, вспомним основные структурные элементы микробной клетки. Каждый из них имеет прямое отношение и к чувствительности, и к резистентности микроорганизма, поскольку одни являются мишенью для антибиотика, а другие защищают клетку от антимикробного средства.

Прежде всего микроб имеет наружную оболочку. У грамположительных бактерий она попроще, у грамотрицательных представляет собой достаточно сложную структуру. Для обсуждаемой проблемы главное заключается в том, что наружная оболочка это не только каркас микробной клетки, но и барьер с высокой степенью избирательности. Одни структуры он пропускает (без этого клетка не могла бы существовать), а другие нет. К антибиотикам это имеет самое прямое отношение.

Вслед за оболочкой расположена цитоплазматическая мембрана. Она не просто внутренняя оболочка. Это многофункциональный орган, играющий ключевую роль в обмене веществ между внутренней и внешней средой. Цитоплазматическая мембрана участвует в синтетических процессах. Именно она ключевой элемент формирования микробной стенки.

Между клеточной стенкой и цитоплазматической мембраной расположено периплазматическое пространство. Запомним его, к устойчивости грамотрицательных бактерий этот структурный элемент имеет прямое отношение.

Кнутри от цитоплазматической мембраны, в цитоплазме, имеются и функционируют две группы важнейших структур. Это рибосомы, которые даже в научной литературе красиво называют фабриками белка, и это рассеянный по цитоплазме генетический аппарат микробной клетки, ДНК и РНК.

Повторим еще раз. Именно эти перечисленные компоненты: микробная стенка, цитоплазматическая мембрана, рибосомы (ее субъединицы), РНК и ДНК являются мишенью для антибиотиков и именно они, меняя свою структуру или функцию, формируют невосприимчивость микроба к действию антибиотика.

Как же микроб защищается, каковы механизмы устойчивости? Выделим основные и наиболее изученные.

#### 1. Непроницаемость клеточной стенки.

Достаточно частый вариант природной устойчивости, реже вторичной. Например, ванкомицин не проникает через стенку грамотрицательных бактерий, как следствие — все они к этому антибиотику устойчивы. Иногда микроб меняет структуры одного из компонентов клеточной оболочки, и это дает такой же эффект. Например, устойчивость к ампициллину сальмонелл может быть связана с изменениями полисахаридной составляющей клеточной оболочки. Резистентность к тетрациклинам может возникнуть из-за подавления транспорта антибиотиков, который осуществляется с помощью специальных механизмов: клетка меняет те структуры стенки, те «проводники», которые реализует транспорт через нее химических соединений, в т.ч. тетрациклинов.

#### 2. Изменение строения или функции микробных структур, являющихся мишенью для антимикробных препаратов.

Также достаточно частый и очевидный механизм резистентности микроорганизмов. Собственно речь идет не об одном, а о нескольких разновидностях тех изменений, с помощью которых микроб сохраняет жизнеспособность при действии на него антибиотика. Было бы большим преувеличением сказать, что мы хорошо их знаем, но многое известно. Как уже упоминалось, каждый антимикробный препарат имеет в микробной клетке свою мишень. Подавляя ее функцию, он тем самым прекращает рост и размножение микроорганизма. Для каждого антибиотика (или их группы) мишень своя. Это могут быть жизненноважные ферменты, элементы микробных мембран, субъединицы рибосом, ДНК или РНК.

Резистентность может возникать следующим образом.

2.1. Благодаря изменению структуры мишени, тех химических групп, на которые действует антибиотик или, что правильнее, с которым он связывается.

2.2. Из-за изменения стереохимии, пространственного расположения мишени; антибиотик «не узнает» ее и не образует с ней комплекса.

2.3. Путем передачи функции мишени другой структуре. Мишень становится как бы не нужной. Летальное действие на нее антибиотика не влияет на функцию самой микробной клетки, потому что теперь она не нужна микробу.

2.4. Исключением из жизненного цикла клетки той функции, которая определялась мишенью. Микроб начинает жить, используя иные метаболические процессы, в которых мишень не задействована.

3. Ферментативная трансформация (инактивация) антибиотиков (образование микробами ферментов, которые модифицируют структуры антимикробного лекарства или разрушают его, лишая способности воздействовать на микроорганизм).

Пожалуй, это самый распространенный и драматичный для клиники способ защиты возбудителей инфекций от антимикробных агентов. Исторически, проблема устойчивости микроорганизмов к антибиотикам берет свое начало от деструкции пенициллина стафилококковой пенициллиназой. А с этим феноменом столкнулся еще Александр Флеминг вскоре после внедрения антибиотика, будущего бензилпенициллина (пенициллина G).

Поскольку бета-лактамы антибиотики сегодня доминируют в противомикробной терапии (напомним, что к ним относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы) их чувствительность к разрушающему действию бета-лактамаз (пенициллиназ, цефалоспориноз) вот уже полвека остается одной из самых актуальных проблем поиска новых антибиотиков и противомикробной терапии в целом. Однако существует не только общая группа бета-лактамаз. Микробные ферменты являются основным фактором устойчивости к аминогликозидам (т.е. стрептомицину, канамицину, гентамицину и др.) Это тоже очень разные ферменты, объединенные общим термином аминогликозидтрансферазы. В отличие от бета-лактамаз, которые (какими бы разными они не были) катализируют разрушение (разрыв) одной и той же  $-C-N-$  связи в бета-лактамном кольце, аминогликозидтрансферазы имеют различные мишени в молекуле антибиотиков аминогликозидной группы. Но, что бы они не делали с этой молекулой, итог один и тот же, потеря антибиотиком его активности.

Ферментативную природу имеет устойчивость бактерий к левомецетину (хлорамфениколу). Ферментов тоже несколько и объединяет их не очень строгое в научном отношении общее название хлорамфениколтрансферазы.

Откуда берутся эти ферменты? Как они образуются? Дискуссия (равно как и исследования) на этот счет ведется перманентно, но до точки, видимо, еще далеко. Несомненно, что бета-лактамазы существовали и до антибиотиков. Изучение культур, никогда не имевших контакта с антимикробными соединениями, это подтверждает. Однако, какова же была их функция, на этот вопрос внятного ответа до сих пор нет. Самое простое было бы предположить, что они представляют собой способ защиты микроба от микробов-конкурентов во внешней среде. Ведь именно микроорганизмы являются продуцентами некоторых бета-лактамов. Все это выглядело бы логично, если бы было установлено, что продукция антибиотиков это фактор агрессии, оружие в борьбе за существование. Но таких фактов, пока, не нашли. Впрочем, их не очень-то искали. А вот, что несомненно, так это роль антибиотикотерапии, роль контакта антимикробных соединений с микробной клеткой. Вот они то резко увеличивают, «индуцируют», продукцию бета-лактамаз. Более того, подобные контакты как бы раскрывают способность клетки продуцировать новые бета-лактамазы, новые и по структуре, и по способности разрушать вновь получаемые бета-лактамные соединения, в том числе и те, на которые «старые» бета-лактамазы не действуют.

Устойчивость микроорганизмов к антимикробным препаратам, как уже подчеркивалось, имеет огромное социальное значение, радикально влияет на эффективность терапии многих и многих заболеваний. Ее необходимо отслеживать в каждом стационаре, каждом регионе, каждой стране, на земном шаре в целом. Без этого, без стратегии борьбы с резистентностью человечество, страна, регион, отдельное лечебное учреждение могут быть отброшены на 60 лет назад.

## Основы дозирования антибиотиков. Фармакокинетика антибиотиков

Пришел черед второго принципа Флеминга, того положения, которое постулирует корректность дозирования антибиотика, точность выбора пути введения его в организм больного. А раз так, то речь пойдет о фармакокинетике, о том, как ведет себя препарат, введенный больному в той или иной дозе и тем или иным путем.

Автору не так редко, как хотелось бы, приходилось сталкиваться с тем, как пытались заболевания внутренних органов инфекционной природы лечить орально вводимыми антимикробными препаратами, которые не всасываются из кишечника, воспаления мозговых оболочек — средствами, не способными преодолеть гемато-энцефалический барьер. А чем можно объяснить введение лекарственных форм пролонгированного действия больному в такой же кратности, что и обычный препарат (естественно, с драматическими последствиями). А произвольно выбранная доза! Это еще одна беда, для больного, прежде всего. За всем этим, как правило, стоит недостаточное знание, порой просто игнорирование того раздела клинической фармакологии, что обозначают понятием фармакокинетика.

Знание фармакокинетических свойств антибиотиков призвано решать один единственный и, внешне, очень простой вопрос: лекарство, введенное больному, должно достигнуть места локализации возбудителя в концентрации, достаточной для подавления этого микроба и не токсичной для человека. Тогда и будет получен лечебный эффект без сопутствующих осложнений.

На самом деле вопрос этот очень не прост. Хотя бы уже потому, что фармакокинетика зависит от многих составляющих. Попробуем их выделить исходя из только что данной формулировки.

1. Лекарство должно достигнуть 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 всасывается ли он из кишечника в кровь, ведь есть препараты, которые по разным причинам этого сделать не могут;

б) можно ли вводить лекарственное вещество в мягкие ткани, это не всегда возможно — одни из мышц плохо высвобождаются (депонируются в них) и не попадают в кровь в нужных количествах, другие — вызывают раздражение и, даже, разрушение мягких тканей, что исключает возможность внутримышечного введения препаратов;

в) возможно ли ввести препарат в кровяное русло; целый ряд химических веществ не растворяются в водных растворах, другие слишком агрессивны в отношении сосудистой стенки, поэтому далеко не каждый антибиотик пригоден для внутрисосудистого введения;

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, внутрипузырное, эндобронхиальное введение и т.д.

2. Антимикробный препарат должен не просто достигнуть нужных органа или ткани, но и проникнуть туда, где локализуется микроб или, что тоже правильно, идет инфекционный процесс. Допустим врач верно выбрал путь введения препарата в организм больного, он попал в кровяное русло (кровь, как известно, основное транспортное средство для лекарств). Но этого мало. Антибиотик должен проникнуть в ткань, а из нее в очаг воспаления (или прямо из крови в пораженную ткань). Значит следующее свойство, которое надо учитывать при выборе антимикробного препарата, это его способность проникать через тот или иной гисто-гематический барьер, проникать в тот или иной орган, в ту или иную ткань. А антибиотики по этому свойству очень разные. Можно сказать и так: гистогематические барьеры человека очень различаются по способности пропускать те или иные химические структуры, в том числе и антимикробные препараты, и тут индивидуальность и тканевых мембран, и лекарственных соединений проявляется во всей их пестроте. Если в легкие и почки антибиотики проникают в больших или, хотя бы, достаточных количествах, то через гемато-энцефалический, гемато-лабиринтный, гемато-

офтальмический барьеры, в ткань простаты и поджелудочной железы, в кости, суставы, мышцы, связки — очень избирательно, достаточно часто, просто плохо. Но мало этого. При многих инфекциях микроб локализуется внутри клеток (т.н. «внутриклеточные паразиты»). Значит, антибиотик должен быть способен проникнуть не только через гистогематические барьеры, но и через клеточные мембраны. А это далеко не все препараты умеют делать. Например, самые популярные бета-лактамы, пенициллины и цефалоспорины. Этим они отличаются от макролидов (эритромицин, кларитромицин и др.), которые легко преодолевают клеточные мембраны и проникают в клетку в сравнительно больших количествах, больших, чем в крови (а кровь — это мерило, точка отсчета содержания лекарств, их там чаще всего больше, чем в тканях).

3. Антибиотик не только должен проникать в пораженные микробом тканевые структуры, но и создавать в них достаточные для подавления возбудителя концентрации. Их часто называют лечебные концентрации. Это понятие не однозначное. Многое зависит от того, с каким микробом и с каким инфекционным процессом врач имеет дело. В одних случаях достаточно подавить способность микроба к репликации, размножению. Остальное доделает система защиты самого больного — практически это любое не осложненное заболевание у пациента с обычным иммунитетом. Но если микробная популяция велика, если деструктивные процессы в тканях зашли далеко, если иммунитет не совершенен, то лечебные концентрации должны быть большими, достаточными для подавления не только размножения, но и жизнеспособности микроба. Сепсис и другие заболевания септической природы лучший тому пример. Если вспомнить раздел о чувствительности микробов к антибиотикам, если вернуться к понятию минимальная подавляющая концентрация (МПК), то в первом случае величина лечебной концентрации может быть близка к МПК, во втором должна быть в 5 – 10 раз большей.

4. Как этого достигнуть. Один факт мы уже упомянули, антибиотик должен быть способен проникать через гисто-гематический барьер, отделяющий пораженную ткань от кровотока. Далее идет такой важнейший элемент терапии, как доза препарата. Это очевидная вещь, чем больше доза, тем вероятнее достижение лечебной концентрации.

Но тут мы должны вспомнить еще один упомянутый ранее показатель — предельно допустимую концентрацию, ту концентрацию, превышение которой чревато проявлением прямого токсического действия антибиотика. 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 автор предложил делить антибиотики на три группы: широкого, ограниченного и строгого дозирования. Есть такие антибиотические препараты, чье прямое токсическое действие не велико: 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. 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 не способен проникнуть через гемато-энцефалический барьер, через мозговые оболочки, если они не повреждены. И это делает реальным проявление его прямого токсического действия только при использовании антибиотика местно (например, при интратекальном введении), при тяжелой патологии почек, как органа, выводящего пенициллин, или при передозировке. Лучше сказать «сверхпередозировке». Последнее автору тоже пришлось наблюдать в детской практике. Вот почему бензилпенициллин можно вводить в широком диапазоне доз. Даже десятикратная суточная доза 500.000 ЕД/кг веса больного не опасна. Сказанное относится, практически, ко всем пенициллинам, вводимым парентерально, хотя максимально возможная доза каждого из них имеет свои отличия, на что есть причины. Но это отдельный разговор. Поэтому все пенициллины могут быть отнесены к **антибиотикам широкого дозирования**. Врач имеет возможность в широком диапазоне варьировать разовую и суточную дозу антибиотиков этой структуры.

Есть другая группа антибиотиков. Их дозы тоже могут значительно варьировать в зависимости от показаний. Но, тем не менее, лимитирующие факторы более очевидны, чем для пенициллинов. Поэтому доза, как правило, может превышать т.н. среднетерапевтическую не более чем в пять раз. К этим антибиотикам принадлежат цефалоспорины всех поколений (хотя и не без исключений), а также менее известный, но разрешенный к применению в России 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 разные и по повреждающему действию, и по фармакокинетике, да и по экономике (о последней тоже нельзя забывать). Хотя цефалоспорины имеют определенную общность с пенициллинами, и те, и другие бета-лактамы, для них в организме больного есть дополнительные мишени повреждающего действия. Прежде всего в больших концентрациях цефалоспорины нефротоксичны. Поэтому дозировать их нужно с оглядкой на этот фактор. Отсюда предложенное название: **антибиотики ограниченного дозирования**.

Наконец, аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, линкозамиды, гликопептиды — достаточное большое число антибиотиков, чьи дозы или строго определены, или могут различаться не более, чем в 2 раза. Их так и обозначили: **антибиотики строгого дозирования**. Для некоторых из них предельно допустимая концентрация в крови известна и достаточно обоснована, для других более предположительна, чем доказана. Но угроза превышения этого барьера с вытекающими последствиями для больного заставляет жестко относиться к дозе препарата — только разрешенная соответствующими инструкциями по клиническому применению. И так везде в мире.

Число антибиотиков строгого дозирования слишком велико, чтобы между ними не было бы заметного различия, в том числе и по фармакокинетике, и по токсичности. Безусловно, особо следует выделить аминогликозиды. Они те только достаточно популярны (в целом, заслуженно), но и наиболее часто являются источником неприятностей, поскольку у них много мишеней в организме больного, а различие между концентрацией, необходимой для достижения лечебного эффекта, и пороговой концентрацией очень не велико. Проникая в наиболее ранимые при их действии органы (почки, слуховой анализатор), аминогликозиды депонируются в них. Поэтому всякое превышение определенного уровня аминогликозидов в крови опасно и не допустимо. Вот почему просматривая переводную литературу внимательный читатель наверняка обратил внимание на требование определять концентрацию аминогликозидных антибиотиков в крови с тем, чтобы дозировать препарат, опираясь на эту информацию.

И вот тут-то нельзя не сказать несколько слов о клинической значимости фармакокинетического исследования. Вообще-то врачи всегда им пользуются, даже не задумываясь об этом понятии. Ведь именно фармакокинетика в обобщенном виде (а это обобщение делается на основании многих сотен экспериментальных и клинических исследований) лежит в основе рекомендуемых инструкциями доз. В таких обобщениях нет ничего плохого, они дают важную информацию. Но (и это «но» очень существенная оговорка) усредняются далеко не сходные цифры. Фармакокинетика антибиотиков (и не только их) у разных больных отличается в ряде случаев очень и очень значительно. Слишком много причин заставляет антимикробное средство всасываться, распределяться в тканях и выводиться из организма больных по-разному. Этих причин не просто много. Одни из них очевидны, другие не очень, третьи сугубо предположительны. Но они есть и с этим надо считаться. Назовем некоторые, наиболее явные.

1. Нарушение функции экскреторных органов. Большинство антибиотиков выводится почками, некоторые печенью, остальные пути выведения — исключение. 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 они (экскреторные органы) хуже, чем у взрослых, справляются со своими обязанностями. Потом постепенно эта функция становится интенсивной и даже избыточной, пока у подростка экскреция лекарств не достигает уровня, характерного для взрослых.

3. Локальная патология тканей и органов. Она способна как увеличить проникновение антибиотика в пораженные структуры, так и ограничить их вплоть до полного прекращения поступления лекарства к месту локализации возбудителя инфекционного процесса. Яркий пример первого, увеличение проницаемости тканей для антибиотиков при менингите 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. С другой стороны, прекращение кровотока, образование массивных рубцовых структур или секвестрация тканей, ведут к резкому сокращению, порой полному прекращению поступления антибиотика в очаг поражения, исключая возможность эффективной антибиотикотерапии. Это хорошо знают, например, хирурги: без удаления свободно лежащего костного фрагмента, секвестра, антибиотикотерапия при остеомиелите не эффективна.

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 не малую опасность для больного, если не регулировать дозу антибиотика.

Определенные изменения фармакокинетики происходят и у беременных женщин. Многочисленные исследования показывают их реальность для широкого круга 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 с беременностью связаны.

Куда больше определенных данных накоплено о проникновении антибиотиков в плод через плаценту, о зависимости между свойствами антимикробного вещества, его концентрацией в организме беременной женщины, с одной стороны, и содержанием в крови и тканях плода, с другой. Очевидно, если речь идет о заболевании будущей мамы без опасности передачи инфекции ребенку, лучше применять препараты, не проникающие или плохо проникающие через плацентарный барьер, и, наоборот, если угроза внутриутробной инфекции велика, следует использовать антибиотики, чьи концентрации в крови плода близки к концентрациям в крови беременной женщины. К первым можно отнести эритромицин, оксациллин, карбенициллин, в определенной степени рифампицин и цефазолин. Зато для левомецетина (хлорамфеникола), амикацина, ампициллина, во многих случаях гентамицина, тетрациклинов, фторхинолонов — плацента легко преодолеваемый барьер.

5. Сопутствующая фармакотерапия. Это очень большая проблема. Интерференция лекарств многообразна и достаточно часто она проявляется изменением всасывания и выведения препаратов. И антибиотики способны влиять на фармакокинетику лекарств иных групп, и прочие лекарственные средства могут изменять фармакокинетику противомикробных препаратов.

Несовместимость двух соединений может проявиться уже на стадии введения, еще в шприце. Классический пример — гентамицин и карбенициллин. Иногда, обобщая, пишут об инактивации бета-лактамов аминогликозидами. Но это преувеличение. Явных доказательств тому нет. А вот два названных выше препарата вводить одни шприцем не стоит, равно как в одно и то же место, поскольку концентрация в крови гентамицина при этом снижается.

Лекарства способны ограничить всасывание антибиотиков. Так препараты железа резко снижают концентрации практически всех тетрациклинов, если их вводят через рот в близкие промежутки времени. Такое же влияние оказывают антацидные средства, содержащие алюминий, кальций или магний. Механизм этого явления известен.

Очевидно влияние на всасывание антимикробных препаратов сорбентов, средств, меняющих pH желудочного содержимого, лекарственных средств, меняющих проницаемость сосудистой стенки.

В ряде случаев, о причинах снижения резорбтивных процессов можно лишь предполагать. Например, не ясно влияние парааминосалициловой кислоты на всасывание из кишечника противотуберкулезного антибиотика рифампицина, но в нескольких исследованиях это было продемонстрировано достаточно убедительно.

Иногда механизм изменения фармакокинетики антибиотиков под влиянием других лекарственных средств, в том числе антимикробных, может быть достаточно сложным, а последствия труднопредсказуемыми. Примером такого механизма может быть хорошо известный в фармакологии эффект связывания лекарств белками крови. Все антибиотики, одни значительно, другие ограниченно, но связываются белковыми компонентами плазмы. Этот фактор существенно влияет на их распределение в тканях и интенсивность выведения. Достаточное число

оригинальных антибиотических соединений и производных хорошо известных антибиотиков не нашло клинического применения из-за их связывания белками, в результате чего фармакокинетика препаратов исключала саму возможность лечебного эффекта. Сам по себе белковый фон крови величина переменчивая. Это уже может менять фармакокинетику лекарственного средства. Представим себе, что параллельно с приемом определенного антибиотика больной будет получать лекарство, которое имеет большее сродство к белкам крови, чем антибиотический препарат. Второе средство как бы вытеснит первое из комплекса белок – антибиотик. Результат предсказать не сложно. С одной стороны, концентрация свободного антибиотика возрастет, его проникновение через гисто-гематические барьеры изменится, с другой — экскреция, особенно почками, увеличится, фигурально говоря, фармакокинетика станет «новой». Самый простой пример бензилпенициллин, связывание которого белками уменьшают многие противотуберкулезные средства, сульфаниламиды и, даже, ряд пенициллинов.

Перечень подобных ситуаций можно продолжать долго. При обилии сообщений на данную тему, к сожалению, чего нет, так это системы. Многочисленные и, казалось бы, убедительные исследования, не удастся выстроить в один ряд, чтобы можно было бы сделать практические выводы: как менять дозирование в каждом конкретном случае, какие шаги нужно предпринять, чтобы доза антибиотика была достаточной и безопасной. Значит остается только одно средство, кстати, типичное для многих иных медицинских ситуаций: определять содержание антибиотика в биосубстратах и ориентироваться на аналитические данные, полученные у конкретного больного. Ведь исследуем же мы многие показатели крови, мочи, мокроты, СМЖ и других субстратов и учитываем их даже тогда, когда они дают очень относительную по значимости информацию. Но это для диагноза. К этому врач привык. А для фармакокинетики, для точного, взвешенного дозирования? Разве в этом случае лабораторная служба не может быть полезной?

И вот теперь уместно вернуться к уже поднятому ранее вопросу. Насколько нужны фармакокинетические исследования в клинической практике? Не пора ли отечественной лабораторной базе медицинских учреждений внедрить их в обиход? Надо заметить, что за рубежом эти исследования практикуют достаточно часто в крупных стационарах в том случае, когда необходимо предупредить повреждающее действие, когда эффект зависит от концентраций препарата в организме и возможно его прямопротивоположное действие при превышении необходимой концентрации. Применительно к антибиотикам особый акцент делается именно на профилактике прямого токсического действия лекарства, в первую очередь аминогликозидов. Обязательны фармакокинетические исследования в случае оценки любого нового антимикробного средства. Без них все заключения об эффективности и безвредности антибиотика считаются некорректными.

В медицинских учреждениях нашей страны (кроме ограниченного числа научных) анализ фармакокинетики антибиотиков у больного пока не проводится. И это не может не вызвать сожаления. Информация, которую такие исследования дают, способна существенно повлиять на тактику использования антимикробных соединений для терапии конкретного больного. Выше приведен далеко не полный перечень причин, которые способны радикально повлиять на фармакокинетику антибиотиков. Именно радикально! Речь идет об отклонении от некоей условной средней величины во много, а иногда десятки раз. Причем в обе стороны: возможны очень низкие (не лечебные) и запредельные концентрации.

Предупредить и то и другое реально только с помощью изучения фармакокинетики. Мы же предпочитаем ждать, когда антибиотик окажется не эффективным или когда проявятся признаки осложнения. Только тогда принимаются решения, обычно об отмене препарата, который, весьма возможно, ни в чем не был виноват: просто доза в данном конкретном случае была не адекватной.

К этому следует добавить, что методически определение содержания антибиотика в крови (моче, мокроте, экссудате, СМЖ) не является сложным. А микробиологическое исследование, к тому же, не требует дорогостоящего оборудования. Это заурядный микробиологический анализ. Единственная относительная сложность, подготовка кадров. Анализ в исполнении не труден, но тонкостям надо учить. Физико-химические методы исследования предпочтительны с точки зрения быстроты получения результатов: 1 – 2 часа вместо 16 – 18 часов, которые требует микробиологический метод. Но высокоэффективная жидкостная хроматография, которую можно считать наиболее информативной, предполагает наличие хроматографа и его обслуживание. Впрочем, стоимость этого прибора сравнима со стоимостью многих современных аппаратов, используемых при диагностике. Более того, он полезен не только в фармакокинетических

исследованиях. Так что дело за пониманием высокой клинической значимости изучения фармакокинетики. За этим будущее любого уважающего себя лечебного учреждения.

## **Повреждающее действие антибиотиков: классификация, диагностика, профилактика**

На заре антибиотической эры, когда число противомикробных препаратов (включая сульфаниламиды) исчислялось единицами, А.Флеминг, по профессии врач-микробиолог, предупреждал клиницистов — бойтесь повреждающего действия, будьте осторожны.

Принцип безопасности при клиническом применении антибиотиков был, есть и будет актуальным. Предвидеть осложнения, своевременно распознать их симптомы, суметь внести коррективы в антибиотикотерапию так, чтобы купировать осложнение без снижения эффективности проводимого лечения — все это признаки врачебной квалификации, грамотности службы клинической фармакологии лечебных учреждений.

Так ли обстоит дело? Очень хотелось бы дать положительный ответ. Но безоглядный оптимизм вряд ли уместен. Значительно чаще, чем это бы хотелось, бывают две крайности. С одной стороны потенциал повреждающего действия антимикробных препаратов преувеличивают. Им, порой, приписывают не существующие, реально, осложнения (врачебный нигилизм, кстати, перебрался и на определенную часть пациентов). С другой, приходится наблюдать забвение очевидных по прогнозируемости осложнений. Иногда их симптомы просто не видят, игнорируют или объясняют иными, не связанными с фармакотерапией причинами. Поскольку система учета осложнений антимикробной терапии налажена не самым эффективным образом, нет возможности говорить о числе врачебных ошибок в этой сфере, но что они реальность, тут сомнений быть не может. Говорить об этом просто необходимо, не преувеличивая и не преуменьшая.

Прежде всего напомним те типы повреждающего действия, которым обладают противомикробные препараты (а оно имеет особенности и по сути, и по номенклатуре)

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

Обратим внимание на третий тип повреждающего действия, которое 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 варианта повреждающего действия. 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.

Рассмотрим каждый вариант повреждающего действия антимикробных лекарственных средств. Речь пойдет не только о безопасности больного (что понятно и о чем знать абсолютно необходимо), но и о том, что самым прямым образом влияет на ряд упомянутых ранее понятий (чувствительность и устойчивость возбудителя, фармакокинетика и дозирование).

Прежде чем перейти к характеристике каждого типа повреждающего действия необходимо признать, что граница между ними не всегда четкая. В силу ограниченности наших знаний иногда мы просто не представляем, к какой разновидности отнести то или иное осложнение. Например, тяжелое поражение крови (апластическая анемия), которое возникает при приеме хлорамфеникола (левомицетина), одни авторы трактуют как типичное прямое токсическое действие. Более того, называют тот метаболит, который ответственен за токсикоз. Другие исследователи называют причиной апластической анемии аутоиммунный процесс.

Далеко не всегда очевидна причина расстройств функции кишечника. Например, макролиды явно способствуют усилению моторики кишечника (для эритромицина это очевидно). Но нельзя сбрасывать со счетов и нарушение биоциноза кишечника, т.е. биологического (побочного) действия.

В целом же, однако, различия между тремя типами повреждающего действия достаточно очевидны, чтобы правильно поставить диагноз и выбрать надлежащий способ лечения осложнения.

**Прямое токсическое действие.** Повреждающее действие, зависящее от химической природы лекарственного вещества. У него есть ряд принципиальных особенностей, тех особенностей, которые можно и должно знать, чтобы избежать осложнения, вовремя распознать его симптомы и надлежащим образом лечить.

1. Прямое токсическое действие (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. Ранее, например, уже упоминалось, что у бензилпенициллина есть только одна мишень — кора головного мозга, у аминогликозидов их две или, при определенных условиях, три: почки, слуховой анализатор и нервно-мышечные синапсы (у больных со злокачественной миастенией и находящихся под эфирным наркозом). И так применительно к каждому антибиотику.

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 вещества (чтобы не потенцировать нефротоксичность) и т.д. Избирательность повреждающего (прямого токсического) действия антибиотика, если о нем помнить, очень помогает врачу бороться с потенциальным осложнением. Собственно, это прямая его обязанность, знать симптомы прямого токсического действия каждого антибиотика и вовремя осложнение диагностировать.

3. ПТД возникает не случайно. Оно, прежде всего, результат неверно выбранной дозы, поскольку ПТД **дозазависимо**. 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. ПТД. Вспомним уже обсуждаемую выше проблему определения концентрации антибиотиков в крови, их фармакокинетики! Это правило особо касается антибиотиков строгого дозирования (см. выше), у которых различие между предельно допустимой и лечебной концентрацией не велико (аминогликозиды, полимиксины, гликопептиды и др.). Не ошибиться в дозе; не только разовой, но и суточной! Учесть все, что может способствовать созданию запредельной концентрации в крови — задача из задач.

4. До сих пор мы исходили из того, что нельзя перешагивать определенный порог. Это понятно. 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 способствует состояние мишени. Если орган или ткань поражены, если в них протекает какой-либо патологический процесс, то их чувствительность к повреждающему действию препарата возрастает (и порой очень резко). Пороговая концентрация снижается. Выше уже упоминалось ототоксическое действие аминогликозидов. Так вот, если больной уже страдает каким-либо заболеванием внутреннего уха, то способность этих антибиотиков вызывать нарушения со стороны вестибулярного и слухового аппарата может существенно увеличиться (хотя концентрация антибиотика в крови будет ниже опасного уровня).

5. ПТД может оказаться потенцированным, если на орган-мишень действуют два медикаментозных препарата с однотипным повреждающим потенциалом.

Отсюда известное правило: два аминогликозида нельзя применять параллельно и, даже, последовательно без двухнедельного перерыва. Но ведь нефротоксическим (как и любым другим) типом повреждающего действия обладают не только аминогликозиды, но и полимиксины, амфотерицин В, ванкомицин, а также многие лекарственные препараты иного назначения. И хотя в самой почечной ткани их мишенями являются, порой, разные структуры, тем не менее, сочетать эти вещества можно только в случае безусловных показаний. Такое допустимо, но с соблюдением всех возможных мер предосторожности, прежде всего, контрольных. То же уместно сказать и о гепатотоксичных, гематотоксичных и др. препаратах. Интерференция лекарств — это обязательно учитываемый фактор не только с точки зрения фармакокинетики (о чем уже упоминалось), но и повреждающего действия.

6. Органотропное действие напрямую зависит от состояния экскреторных органов. Механизм очевиден. Если выведение антибиотиков из организма больного замедленно, а режим введения препарата не скорректирован, то концентрация его в крови будет расти и может достигнуть критического уровня. Отсюда ПТД. Как уже упоминалось, основным объектом наблюдения должны быть почки и печень. Верно, как регулировать дозирование при патологии печени, на какие критерии при этом опираться — врачи не знают. Проще те лекарственные средства, в выведении которых печень играет существенную роль (рифампицин, цефоперазон, левомицетин, линкозамиды, гризефульвин и нек.др.) при тяжелых поражениях печени просто не применять. Иное дело, когда речь идет о почечной экскреции 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 гисто-гематические барьеры недостаточно селективны. Это в наиболее яркой форме проявляется нейротоксичностью 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.

Итак, суммируем. Прямое токсическое действие (органотропное действие) избирательно, имеет четкую симптоматику, зависит от дозы препарата, состояния органа-мишени и экскреторных органов, сопутствующей фармакотерапии. Прямое токсическое действие индивидуально по своим характеристикам, оно достаточно четко очерчено для каждого антимикробного соединения, оно ожидаемо (должно быть ожидаемо врачом), а, следовательно, может быть прогнозируемо, вовремя диагностируемо и рационально лечено на ранних стадиях его проявления. К сожалению, так бывает не всегда, но так должно быть. Печально, когда о нем забывают, не видят первых симптомов, поздно распознают.

Второй тип повреждающего действия — **аллергенное действие**. Если провести сравнение с прямым токсическим, то по многим названным выше характеристикам оно окажется его прямой противоположностью. Прежде всего, аллергенное действие не является специфичным для противомикробных препаратов. Все, что мы знаем об аллергенном действии 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 очень различна. Но об это позже.

Раз аллергенное действие универсально, не избирательно, то, конечно, никаких специфичных симптомов нет. Порой установить, какое из лекарств явилось причиной аллергической реакции, просто невозможно.

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

О чем следует упомянуть, как о закономерности, это о том, что аллергенный статус развивается только как следствие контакта с противомикробным препаратом. Единственное исключение (если это можно назвать исключением) — 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), он может иметь немедицинскую природу. Известно, например, что, несмотря на все запретительные мероприятия, из сельского хозяйства, из животноводства изгнать «медицинские» антибиотики пока не удастся. Большую их часть можно найти в любом ветеринарном справочнике. А многие из тех, что именуют «ветеринарными» (тилозин, энрофлоксацин, неомицин) дают перекрестную сенсibilизацию к целому ряду препаратов «для человека». Передаются они человеку с продуктами питания. Это чаще всего. У тех, кто работает с животными, контакт еще более очевиден.

Из всего сказанного выше следует, что сенсibilизация происходит при любом пути введения препарата в организм: парентеральном, оральном, ингаляционном, при нанесении антибиотика на кожу и слизистые. Причем это не обязательно должна быть целая молекула. Вполне возможно, что в качестве антигена окажется метаболит лекарства или его конъюгат.

Между лечебным (антимикробным) потенциалом антибиотика и его аллергенностью прямой связи нет. Известно, например, что реакция на введение бензилпенициллина развивается не только на саму молекулу антибиотика, но и, что чаще, на продукты его распада, причем каждый из фрагментов может играть роль самостоятельного антигена.

Надо признать, что вопрос об аллергенности тех или иных фрагментов многих антибиотиков, их естественных модификаций, *in vivo* изучен очень ограниченно. Применительно только к отдельным препаратам, например, бензилпенициллину, информация более или менее достаточна. В ряде случаев ее просто нет.

Все антимикробные препараты являются аллергенами (тут нет исключений). Все антимикробные препараты способны вызвать любой тип аллергической реакции. Но вот последнее утверждение требует существенной оговорки. Теоретически это действительно так. Однако в повседневной жизни, то, с чем практикующий врач встречается, дело обстоит несколько иначе. По частоте вызываемых аллергических реакций, по частоте тех или иных клинических проявлений этих реакций, по тяжести осложнений аллергенной природы антимикробные препараты не равнозначны. Это тот случай, когда исключения лишь подтверждают правило.

Вспомним, что аллергические реакции на введение антибиотиков могут проявляться как анафилаксия, как многовариантные кожные проявления, как цитотоксические реакции с поражением внутренних органов, как феномен Артюса, как патология крови. Частота и тяжесть этих поражений при введении антибиотиков различна. Возьмем в качестве примера самое тяжелое и грозное осложнение — анафилактический шок. С этой аллергической реакцией немедленного типа клиницисты столкнулись уже через год после внедрения пенициллина. До сегодняшнего дня она остается среди самых опасных осложнений антибиотикотерапии. Список тех антибиотиков, которые вызвали анафилактический шок, велик. За 60 лет в литературе накопились сообщения о его возникновении 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 реакции, т.е. похожей на анафилаксию реакции. И это не удивительно. Уж больно редки случаи анафилактического шока при лечении тетрациклинами, макролидами, гликопептидами. Настолько редки, что если что-то похожее возникает, то остается сомнение, антибиотики ли виноваты, да и вообще, связан ли коллапс с фармакотерапией. Ведь с диагностикой сенсibilизации больного к лекарствам дело обстоит не лучшим образом. Иное дело, когда осложнение развивается при введении аминогликозидов, цефалоспоринов и, особенно, пенициллинов. Тут уверенности куда больше, может быть даже с избытком. Не такое это уж частое осложнение, чтобы можно было с достаточной строгостью называть цифры, но с определенной условностью (в данном случае уместной, не имеющей для клинической практики особого значения) можно сказать так: при противомикробной терапии 90% случаев анафилактического шока возникает на введение пенициллинов, 8% — на введение цефалоспоринов, 1% — на введение аминогликозидов, 1% — на введение всех остальных антимикробных препаратов вместе взятых. Безусловно, заметная причина такой ситуации — длительность и частота применения пенициллинов. По этой характеристике они вне конкуренции и это не могло не наложить свой отпечаток на сенсibilизацию к ним людей. С другой стороны, и сама молекула, и ее фрагменты, и конъюгаты пенициллинов с белками крови, безусловно, являются более активными индукторами антителообразования, чем другие антимикробные средства.

Закономерно, что вслед за пенициллинами наиболее частой причиной анафилактического шока являются цефалоспорины (цефемы). По длительности применения они существенно уступают первым. Но вот структурно цефалоспорины к пенициллинам близки, тоже бета-лактамы. Однако продукты их распада другие, чем у пенициллинов.

Называть симптомы всех типов аллергенного действия антибиотиков вряд ли целесообразно, хотя бы потому, что оно не имеет индивидуальных черт. Однако, что заслуживает быть кратко упомянутым, так это кожные проявления аллергии. Прежде всего потому, что это наиболее частое осложнение данного генеза, а также из-за очень широкой палитры симптомов, от легких, быстро проходящих, до очень тяжелых. В одних случаях природа осложнения ясна. Реакция антиген-антитело проявляется, как крапивница, отек Квинке, реакция Артюса, тромбоцитопеническая пурпура и нек.др. 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.

Невозможно провести грань между антибиотиками, редко или часто вызывающими кожные проявления сенсбилизации. Однако тяжелые осложнения, прежде всего, эпидермальный некролиз, видимо, чаще возникает на введение сульфаниламидов, реже левомицетина. Имеется ряд публикаций (в основном давних), связывающих возникновение синдрома Стивенса-Джонсона с применением бензилпенициллина. Хотя не исключено, что «частота» скорее могла быть объяснена интенсивным применением (в тот период) именно этого антибиотика. По мере спада интереса клиницистов к бензилпенициллину число тяжелых кожных осложнений постепенно уменьшается. В еще большей степени это же проявилось в практике клинической утилизации сульфаниламидов.

Особая тема — перекрестные аллергические реакции при введении антибиотиков. Об этом стоит упомянуть в этом кратком обзоре прежде всего потому, что назвать устоявшимся подход к данной проблеме нельзя. Существуют разные мнения, радикально влияющие на клиническую практику. Причем особенно настораживают те из них, в которых декларируется довольно смелый подход к оценке потенциальной опасности перекрестной реакции. Например, в ряде руководств утверждают, что цефалоспорины можно (и, даже, должно) применять в тех случаях, когда больной сенсбилизирован к пенициллинам, хотя те и другие бета-лактамы. Нельзя сказать, что для подобной смелости нет оснований. Уже подчеркивалось, что гиперчувствительность не обязательно развивается на всю молекулу антибиотика или какой-либо ее определенный фрагмент. Зачастую, мы просто не знаем, что является ключевой структурой, что индуцирует антителообразование: вся ли молекула или какая-то ее часть. Естественно, что в этой ситуации (а она не единственная) введение двух, казалось бы, очень близких по структуре веществ не обязательно ведет к возникновению аллергической реакции. Она может быть, может не быть.

Однако, если потенциальная опасность существует, если анамнез больного содержит тревожную информацию, то осложнение реально тогда, когда структурное сходство между антибиотиками есть. И оно, практически, маловероятно, если такого сходства нет. А возникнет тяжелая аллергия (вплоть до коллапса) на введение цефалоспорины больному, сенсбилизированному к пенициллину, в одном случае из ста, как считают одни, или в 17% наблюдений, как утверждают другие, так ли это принципиально? Главным, представляется, служит сам сигнал опасности и, при том, не малой. А раз так, рекомендация заменить один антибиотик на другой, структурно сходный, содержит негативный для больного потенциал, а потому, с нашей точки зрения, не приемлема. Конечно, возможно такое стечение обстоятельств, когда тот или иной антибиотик окажется жизненно необходим. Но если есть чувство тревоги, понимание исключительности ситуации, то и самому назначению такого препарата будет предшествовать адекватная диагностическая процедура, и к его введению будет готов весь персонал (включая реаниматора).

**Третий тип повреждающего действия — биологическое, побочное.** Повреждающее действие, которое определяется двумя факторами: подавлением антибиотиками нормальной (резидентной) микрофлоры человека и (или) лизисом микроорганизмов в результате действия антимикробных препаратов. Никто не оспаривает его реальность, оно несомненно. Его не может не быть, коль скоро человек является природным носителем огромного числа микробов, а их метаболиты, продукты распада микробных клеток, могут быть не только полезными или безразличными для макроорганизма, но и вредоносными. И, тем не менее, в вопросе о том, что такое дисбиоз, дисбактериоз, единого мнения нет. А раз так, то и трактовка данного осложнения

антибиотикотерапии у разных авторов выглядит весьма различной. Не оспаривают суперинфекцию (псевдомембранозный колит на введение клиндамицина и не только его слишком очевидное осложнение). Еще не ушла из памяти врачей реакция Яриш-Герксгеймера, ее трудно поставить под сомнение, хотя с ограничениями в использовании левомицетина осложнение стало исключительно редким. А вот дисбактериоз во всем многообразии и неопределенности его симптомов порождает самые разные трактовки: от безусловного признания, до не менее категоричного отрицания.

В настоящем обзоре вряд ли уместно участвовать в многолетней дискуссии. Очевидно, однако, что введение антимикробных препаратов не может не сопровождаться подавлением резидентной микрофлоры. Обсуждать можно только степень клинической значимости этого феномена, его зависимость от свойств антимикробного вещества, дозы, пути введения препарата в организм, состояния микрофлоры больного и его иммунной системы.

Поскольку общепризнанного определения дисбактериоза нет, в плане обсуждаемой проблемы, — осложнение антибиотикотерапии, будем рассматривать его как **стабильное количественное и качественное изменение микрофлоры человека в местах ее естественного обитания**. Определение не универсальное, но оно поможет последовательно проследить признаки биологического повреждающего действия.

Прежде всего следует вспомнить, что в организме человека есть доминирующая резидентная («нормальная») микрофлора, есть минорная резидентная микрофлора, есть транзитная (непостоянная) микрофлора и, наконец, есть нетипичная, случайная, иногда сапрофитная, иногда патогенная микрофлора. Очевидно, что повреждение популяции доминирующих микроорганизмов потенциально наиболее опасно, поскольку именно она в значительной степени выполняет и защитную (барьерную) функцию, и участвует в метаболических процессах организма человека. Правда, необходимо сделать одну существенную оговорку. Мы хорошо представляем микрофлору кишечника, преимущественно толстого. Она же наиболее надежно в динамике изучена при антибиотикотерапии. Более того, если прослеживается связь между изменением микробного пейзажа и клиникой, то это опять же связано с микробиологией кишечного содержимого. То же, но менее категорично, менее детально можно заметить применительно к микрофлоре полости рта, зева, желудка, тонкого кишечника, женской половой среды. А вот что касается резидентной микрофлоры кожи, то сама по себе она в целом известна. Знаем, что она многообразна и многочисленна. Но что такое дисбактериоз кожи, как и когда он проявляется, есть ли у него микробиологические и клинические характеристики — об этом пока известно мало (если не сказать просто не известно).

Поэтому большинство исследователей, когда они рассуждают о нормальной микрофлоре, о дисбактериозе, в том числе, как следствии антибиотикотерапии, имеют ввиду прежде всего или исключительно микрофлору толстого кишечника. И далее речь (к сожалению) будет идти в основном о ней.

К числу доминирующих микроорганизмов толстого кишечника (и не только), безусловно, следует отнести облигатно анаэробные бактерии. С определенными оговорками их можно расположить следующим образом, начиная с самой большой популяции: бактероиды, зубактерии, анаэробные кокки, бифидобактерии. Если три последних группы в этой иерархии разные авторы размещают по-разному, то доминирующее положение бактероидов особых споров не вызывает, равно, как и особая роль *B. fragilis* среди других видов бактероидов.

Далее идет большая группа микроорганизмов кишечника, которые наилучшим образом изучены и чаще других учитываются при оценке состояния резидентной микрофлоры. Это эшерхии и близкие к ней грамотрицательные бактерии, лактобактерии, энтерококки. Хотелось бы подчеркнуть, что по отношению к облигатно анаэробным бактериям вся эта многочисленная по номенклатуре, но не по числу микробных клеток микрофлора составляет очень малую часть. Ее изменение, ее динамика лишь отражают тенденции тех процессов, которые протекают в кишечнике, но количественно затрагивают биомассу совсем иных микроорганизмов. Насколько то и другое совпадает, это еще подлежит изучению. Здесь пока многое допускается априорно.

Сказанное представляется важным подчеркнуть по нескольким причинам. Во-первых (и для обсуждаемой проблемы в главном) это определяет, какие представители резидентной микрофлоры, в первую очередь, являются объектом подавляющего действия антибиотиков. Во-вторых, что должно оцениваться, какие микроорганизмы необходимо определять (в том числе количественно) при диагностике потенциального повреждающего действия антимикробных препаратов. Наконец, в третьих, можно допустить, что пристрастие исследователей к определению

в процессе антибиотикотерапии динамики не самой значимой микробной флоры ведет к той разногласии, о которой упоминалось выше.

Как уже отмечено, из трех очевидных клинических форм биологического (побочного) действия, антибиотиков сегодня является очень редкой довольно тяжелая коллаптоидная реакция, вызванная продуктами распада (лизиса) грамотрицательных палочек, энтеробактерий, а если еще диафрагмировать — сальмонелл. Осложнение обычно связано с терапией левомицетином (хлорамфениколом). Но есть отдельные описания реакции на введение других антибиотиков (ампициллин, тетрациклин).

Это осложнение, строго говоря, не совсем точно в литературе обозначают как реакцию Яриш-Герксгеймера, хотя правильнее было бы считать ее лишь подобием (причем весьма отдаленным) той реакции, которую описали в конце 19 века два дерматолога, немецкий и австрийский, на введение препаратов ртути и висмута больным сифилисом.

Что касается основных форм осложнения, дисбактериоза и суперинфекции, то их невозможно разделить: второе вытекает из первого. Подавляя отдельных представителей резидентной флоры (как правило, доминирующей), антибиотики создают условия для интенсивного развития минорной микрофлоры. Накопление атипично большой биомассы такого лимитированного в обычных условиях микроорганизма и ведет к симптомокомплексу дисбактериоза и суперинфекции.

Дисбактериоз кишечника в микробиологическом понимании это, прежде всего, нарушение соотношения между доминирующей облигатно анаэробной микрофлорой и иными факультативно анаэробными микроорганизмами. Понятна многовариантность сообщений, при которых акцент делается на увеличение популяции тех или иных видов. Впрочем, некоторые утверждения выглядят парадоксальными, например, «бактериодоз».

Клинические проявления дисбактериоза, приведенные в литературе, включают в себя весь спектр симптомов, которые типичны для энтерита, колита, гастрита, причем в самых разных сочетаниях: вздутие кишечника, усиленная перистальтика, неустойчивый стул, склонность к запорам, боли постоянные или схваткообразные и т.п. Любой врач по своему усмотрению может дополнить этот перечень и все будет правдой. Вот эта неопределенность клиники и породила тот скепсис, который присущ многим специалистам: «а есть ли мальчик», есть ли симптомокомплекс, который характеризует дисбактериоз или это досужий вымысел, микробиологов в первую очередь. Позиция скептиков была бы сильна, если бы не одно «но»: реальностью, причем неоспоримой, является суперинфекция. А ведь это ни что иное, как тот же дисбактериоз в крайней форме (вспомним определение, приведенное выше). Подчеркнем, автор в данном случае ни в коей степени не уходит от того, что связано с антибиотикотерапией. И только! Все, что не связано с противомикробными препаратами, с осложнениями, ими вызванными, не рассматривается.

Суперинфекция может быть вызвана такой минорной или транзитной флорой кишечника, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* (обычно с измененными биохимическими свойствами), *Candida albicans*, *Clostridium difficile* и нек.др. Тяжелые клинические формы суперинфекции, как правило, проявляются симптомокомплексом колита. Диагностика, в том числе микробиологическая, не является особо сложной, если не забывать, что выделение и типирование *Clostridium difficile* требует не самой расхожей микробиологической техники.

Попробуем теперь, исходя из сказанного, кратко суммировать те условия, при которых развивается дисбактериоз.

1. Резидентная флора, прежде всего облигатно анаэробные бактерии — бактериоды, эубактерии, анаэробные кокки, бифидобактерии, все или некоторые из названных, должны быть чувствительны к применяемому антибиотику. Есть экспериментальные основания считать, что именно с подавления облигатно анаэробных бактерий начинается тот процесс, который далее выливается в симптомокомплекс побочного (биологического) повреждающего действия антибиотиков.

2. Величина дозы антибиотика имеет большое значение. Развитие осложнения дозависимо. Чем больше доза (прежде всего курсовая) антимикробного вещества, тем вероятнее развитие дисбактериоза.

3. Спектр действия антибиотика играет очень большую роль в возникновении патологии (см. пункт 1). Очевидно, что широкоспектральные антибиотики потенциально наиболее опасны. Однако это не исключает развития осложнения при назначении любого антимикробного вещества.

Ведь 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 случаев кишечная суперинфекция может трактоваться как вариант госпитальной инфекции.

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

Последнее необходимо подчеркнуть особо. «Школьная» истина — роль состояния больного в целом, его гомеостаза имеет огромное значение для возникновения дисбиоза. Антибиотики, их антимикробное действие — это важный пусковой механизм, но далеко не всегда единственный и решающий.

\* \* \*

Вот и закончился краткий экскурс в основы клинического применения антимикробных лекарственных средств. Каждая из поднятых проблем может быть объектом дальнейшего обсуждения. Информация о них иногда значительна, иногда только достаточна. В некоторых случаях она скудна. Но поле деятельности и для лечащих врачей, и для врачей лаборантов обширно. Антимикробная терапия это такая область, которая заслуживает постоянного совершенствования. Успех ее — жизнь и здоровье человека.

**ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ АНТИБИОТИКОВ  
И ХИМИОПРЕПАРАТОВ****1. ПЕНИЦИЛЛИНЫ**

- 1.1. Нативные (природные) пенициллины
  - бензилпенициллин
  - феноксиметилпенициллин
- 1.2. Пенициллиназоустойчивые пенициллины
  - оксациллин
  - клоксациллины
- 1.3. Пенициллины широкого спектра действия
  - ампициллин
  - амоксициллин
  - карбенициллин
  - тикарциллин
- 1.4. Антипсевдомонадные пенициллины
  - азлоциллин
  - пиперациллин
  - мезлоциллин
- 1.5. Пенициллины в сочетании с ингибиторами бета-лактамаз
  - амоксициллин + клавулановая кислота (амоксиклав, аугментин)
  - ампициллин + сульбактам (уназин)
  - тикарциллин + клавулановая кислота (тиментин)
  - пиперациллин + тазобактам

**2. ЦЕФАЛОСПОРИНЫ**

- 2.1. Первое поколение
  - цефалотин
  - цефазолин
  - цефалексин (для орального введения)
- 2.2. Второе поколение
  - цефуроксим
  - цефамандол
  - цефокситин
  - цефоницид
  - цефаклор (для орального введения)
- 2.3. Третье поколение
  - цефотаксим
  - цефтизоксим
  - цефтриаксон
  - цефоперазон
  - цефтазидим
  - цефиксим (для орального введения)
  - цефтибутен (для орального введения)
- 2.4. Четвертое поколение
  - цефепим
  - цефпиром

**3. КАРБАПЕНЕМЫ**

- имипенем
- меропенем
- эртапенем

**4. МОНОБАКТАМЫ**

- азтреонам

**5. АМИНОГЛИКОЗИДЫ**

- 5.1. Первое поколение
  - стрептомицин
  - неомицин
  - канамицин
- 5.2. Второе поколение
  - гентамицин
  - тобрамицин
  - амикацин
  - нетилмицин

дибекацин

## **6. МАКРОЛИДЫ**

эритромицин  
азитромицин  
klarитромицин  
рокситромицин  
спирамицин  
мидекамицин  
олеандомицин

## **7. КЕТОЛИДЫ**

телитромицин

## **8. ЛИНКОЗАМИДЫ**

линкомицин  
клиндамицин

## **9. ОКСАЗОЛИДИНОНЫ**

линезолид

## **10. ГЛИКОПЕПТИДЫ**

ванкомицин  
тейкоплагин

## **11. ТЕТРАЦИКЛИНЫ**

тетрациклин  
доксициклин  
метациклин  
миноциклин

## **12. АНСАМИЦИНЫ**

рифампицин

## **13. ДРУГИЕ ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ АНТИБИОТИКИ**

левомицетин (хлорамфеникол)  
фузидин

## **14. ХИНОЛОНЫ**

14.1. Первое и второе поколения  
налидиксовая кислота  
оксолиниевая кислота  
пипемидиновая кислота

14.2. Третье поколение  
(фторхинолоны)

ципрофлоксацин  
офлоксацин  
левофлоксацин  
норфлоксацин  
пемфлоксацин  
лемефлоксацин  
спарфлоксацин  
флероксацин

## **15. СУЛЬФАНИЛАМИДЫ**

## **16. НИТРОФУРАНЫ**

## **17. НИТРОИМИДАЗОЛЫ**

метронидазол

## **18. ПРОТИВОГРИБНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

18.1. Полиеновые антибиотики

амфотерицин В  
нистатин  
леворин

18.2. Имидазолы, триазолы

миконазол  
кетоназол  
итраконазол  
флюконазол  
вориконазол

Таблица 2

**Наиболее клинически значимые микробы-мишени  
для антимикробных препаратов**

Антимикробный препарат	Микроб — возбудитель заболевания
Бензилпенициллин (феноксиметил-пенициллин)	<i>Staphylococcus aureus</i> (пен.*-), <i>S.epidermidis</i> (пен.-), <i>Streptococcus A, B, C</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>S.pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>N.gonorrhoeae</i> , <i>Clostridium sp.</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Prevotella melaninogenicus</i>
Оксациллин	<i>S.aureus</i> (пен.+), <i>S.epidermidis</i> (пен.+)
Азлоциллин Пиперациллин	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ампициллин Амоксициллин	<i>E.coli</i> , <i>Salmonella sp.</i> (кром. <i>S.typhi</i> ), <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>L.monocytogenes</i> , <i>Enterococcus sp.</i>
Цефазолин Цефалотин	<i>S.aureus</i> (пен.+), <i>S.epidermidis</i> (пен.+), <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>P.mirabilis</i>
Цефотаксим Цефтриаксон	<i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Providencia stuarti</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i>
Цефтазидим	<i>P.aeruginosa</i>
Амикацин Гентамицин	<i>E.coli</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>S.marcescens</i> , <i>Acinetobacter sp.</i> , <i>P.stuarti</i> , <i>P.aeruginosa</i>
Тетрациклин Доксициклин	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Brucella</i> , <i>Chlamydia sp.</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Ванкомицин	«Метициллинрезистентные» стафилококки, <i>Clostridium difficile</i> , <i>Enterococcus sp.</i>
Метронидазол	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides sp.</i> , <i>C.difficile</i>
Клиндамицин	<i>B.fragilis</i> , <i>Bacteroides sp.</i>
Эритромицин	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>M.pneumoniae</i> , <i>Chlamydia sp.</i>
Линезолид	«Метициллинрезистентные» стафилококки. Ванкомицинрезистентные энтерококки
Рифампицин	Микобактерии. <i>M.tuberculosis</i>
Ципрофлоксацин Офлоксацин	<i>E.coli</i> , <i>E.aerogenes</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Proteus sp.</i> , <i>P.stuarti</i> , <i>S.marcescens</i> , <i>Salmonella sp.</i> , <i>Shigella sp.</i> , <i>C.jejuni</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>P.aeruginosa</i>
Имипенем Меропенем	<i>S.aureus</i> , энтеробактерии, <i>P.aeruginosa</i> , <i>Bacteroides sp.</i> , <i>P.melaninogenicus</i>

\* пен. — пеницилиназа

Таблица 3

**Максимально допустимые концентрации антимикробных препаратов в крови**

Антимикробное лекарственное средство	Предельная концентрация в мкг/мл	Повреждающее действие, возникающее при превышении концентрации (выборочно)
1	2	3
Гентамицин, тобрамицин	8,0	Нефро- и ототоксичность
Амикацин	35,0	Так же
Канамицин	35,0	Так же
Нетилмицин	7,0	Так же
Срептомицин	35,0	Так же
Левомецетин	25,0	Гипопластическая анемия
Ванкомицин	35,0	Ототоксичность, нефротоксичность
Полимиксины	8,0	Нефро- и нейротоксичность
Тетрациклин, доксициклин	4,0	Желудочно-кишечные расстройства. Гепатотоксичность
Клиндамицин	15	Нарушение нервно-мышечной проводимости, кишечные расстройства
Эритромицин	2,0	Гепатотоксичность. Кишечные расстройства

Метронидазол	25,0	Невропатии
Ципрофлоксацин, офлоксацин	8,0	Невропатии. Артриты. Тромбоцитопения

Таблица 3 (продолжение)

1	2	3
Сульфаметоксазол	100	Анемия. Агранулоцитоз. Тромбоцитопения
Кетоконазол	4,0	Желудочно-кишечные расстройства. Гепатотоксичность. Подавление функции коры надпочечников
Фторцитозин	100,0	Подавление кроветворения. Желудочно-кишечные расстройства
Амфотерицин В	2,0	Нефротоксичность. Кардиотоксичность. Анемия. Артериальная гипотония и др.

Таблица 4

### Прямое токсическое действие противомикробных лекарственных средств (выборочно)

Антимикробные препараты	Условия, способствующие проявлению ПТД	Механизм (патогенез) осложнения	Клиника осложнения, основные проявления
1	2	3	4
Бензилпенициллин; другие бета-лактамы антибиотики	Проникновение в мозг и спинномозговую жидкость при почечной недостаточности, интратекальном введении и т.д.	Возбуждение коры головного мозга	Миоклонические судороги
Карбенициллина динатриевая соль	Применение в мегадозах	Избыточное введение натрия. Гипокалиемия	Слабость, судороги, психические нарушения, расстройства сердечного ритма
	Применение в мегадозах, почечная недостаточность	Снижение агрегационной способности тромбоцитов	Кровотечения
Аминогликозиды (канамицин, гентамицин, амикацин и др.)	Почечная недостаточность, длительное применение	Дистрофические процессы в структурах слухового анализатора	Тугоухость, глухота
	То же	Некроз почечных канальцев	Почечная недостаточность. Азотемия
	Наркоз с применением этилового эфира, миорелаксантов	Блокада нервномышечной проводимости (синапсов)	Апноэ
Левомецетин	Применение в больших суточных и курсовых дозах (не обязательно)	Подавление кроветворения (функции костного мозга)	Гипопластическая анемия. Апластическая анемия с панцитопенией
Тетрациклины	Длительное применение у детей, применение у беременных женщин	Депонирование в зоне костного роста, подавление костного роста	Нарушение костного роста, уродства (в эксперименте). Пигментация и непрочность зубов у детей
14-ти членные макролиды	Повторное применение	Стимуляция моторики кишечника	Диспептические расстройства

(эритромицин, кларитромицин и др.)	Длительное повторное применение препаратов с высокой биодоступностью	Гепатотоксичность нитрозалконовых метаболитов	Холестатический гепатит
------------------------------------	--	---	-------------------------

Таблица 4 (продолжение)

1	2	3	4
Цефамандол, цефоперазон, цефметазол	Алкоголизм	Увеличение концентрации ацетальдегида	Дисульфирам-подобная реакция
Цефалоспорины	Большие дозы (разовые, суточные)	Деструкция проксимального отдела почечных канальцев	Азотемия
Рифампицин	Патология печени, длительное применение, большие дозы	Повреждение гепатоцитов	Гепатит, печеночный блок
Амфотерицин В	Повторное введение	Некроз почечных канальцев	Азотемия
Метронидазол	Длительное повторное введение	Не установлен	Периферический неврит
	Применение в больших дозах	Нейротоксичность при высоких концентрациях в мозге и ликворе	Головная боль, головокружение, атаксия, депрессия
Сульфаниламиды	Длительное повторное введение	Угнетение функции костного мозга	Гранулоцитопения, тромбоцитопения
	Длительное применение (не обязательно)	Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы	Гемолитическая анемия
Нитрофураны	Длительное применение	Нарушение метаболизма клеток крови	Гемолитическая анемия, мегалобластная анемия, агранулоцитоз
	Длительное применение; патология печени	Повреждение гепатоцитов, холестаза	Хронический гепатит, цирроз печени
Фторхинолоны	Длительное применение, патология ЦНС	Нарушение обмена ГАМК	Головная боль, беспокойство, бессонница, депрессия
	Повторное введение	Угнетение роста хрящевой ткани (в эксперименте у детенышей и плодов)	Артропатия
Кетоконазол	Длительное введение	Подавление синтеза тестикулярных стероидов	Снижение либидо. Импотенция

Таблица 5

### Суперинфекция как осложнение антибиотикотерапии

Клиническая форма	Возбудитель
Энтероколит	<i>S.aureus</i>
Псевдомембранозный колит	<i>C.difficile</i>
Колит	<i>P.aeruginosa</i> <i>P.vulgaris</i> <i>K.pneumoniae</i>
Трахеит, трахеобронхит	<i>S.aureus</i> <i>P.aeruginosa</i>
Пиэлоцистит, цистит	<i>E.coli</i> <i>E.faecalis</i> <i>E.faecium</i>

	P.aeruginosa P.vulgaris
Кандидоз различной локализации (органы дыхания, мочевыводящие пути, кишечник и др.)	C.albicans, реже иные виды дрожжеподобных грибов
Генерализованная инфекция (осложнение локального процесса)	S.aureus, S.epidermidis, E.coli, P.aeruginosa, C.albicans

Таблица 6

## Пути введения и способы применения антимикробных препаратов

Антимикробный препарат	Основные			Другие возможные способы применения
	в/в	в/м	внутри	
1	2	3	4	5
Азитромицин	+	-	+	
Азлоциллин	+	+	-	
Амикацин	+	+	-	интратекально, аэрозольно, интраокулярно
Ампициллин	+	+	+	
Амоксициллин	-	-	+	
Амфотерицин В	+	-	-	местно <sup>x</sup> , интратекально
Бензилпенициллин	+	+	-	интраокулярно
Ванкомицин	+	-	+	интратекально, интраокулярно
Гентамицин	+	+	-	местно, интратекально, интраокулярно
Доксициклин	+	-	+	
Имипенем	+	-	-	
Итраконазол	-	-	+	
Канамицин	+	+	-	местно, аэрозольно
Карбенициллин	+	+	-	интраокулярно
Кетоконазол	-	-	+	
Кларитромицин	-	-	+	
Клиндамицин	+	+	+	местно, интраокулярно
Левомецетин	+	+	+	местно, ректально
Левифлоксацин	+	-	+	
Линезолид	+	-	+	
Линкомицин	+	+	+	
Ломефлоксацин	-	-	+	
Меропенем	+	-	-	
Метронидазол	+	-	+	местно
Налидиксовая кислота	-	-	+	
Неомицин	-	-	+	местно
Нетилмицин	+	+	-	
Нистатин	-	-	+	местно
Норфлоксацин	-	-	+	местно
Оксациллин	+	+	+	
Олеандомицин	-	-	+	
Офлоксацин	+	+	+	местно
Пефлоксацин	+	-	+	
Пиперациллин	+	+	-	
Полимиксин В	+	-	-	местно
Рифампицин	+	-	+	
Рокситромицин	-	-	+	
Спарфлоксацин	-	-	+	
Спирамицин	-	-	+	
Стрептомицин	+	+	-	интратекально
Сульфониламиды	-	-	+	местно
Тетрациклин	-	-	+	местно
Тикарциллин	+	+	-	
Тобрамицин	+	+	-	местно, интратекально, аэрозольно
Триметоприм-сульфаметоксазол	+	-	+	
Феноксиметилпенициллин	-	-	+	

Фузидин	–	–	+	
Фурадонин	–	–	+	
Фурагин	+	–	+	
Цефазолин	+	+	–	интраокулярно
Цефаклор	–	–	+	

Таблица 6 (продолжение)

1	2	3	4	5
Цефалексин	–	–	+	
Цефалотин	+	+	–	
Цефамандол	+	+	–	
Цефепим	+	+	–	
Цефиксим	–	–	+	
Цефоперазон	+	+	–	
Цефотаксим	+	+	–	
Цефтазидим	+	+	–	интраокулярно
Цефтибутен	–	–	+	
Цефтриаксон	+	+	–	интраокулярно
Цефуроксим <sup>xx</sup>	+	+	+	
Ципрофлоксацин	+	–	+	местно
Эритромицин	+	–	+	местно, ректально

<sup>x</sup> Под местным применением имеют ввиду нанесение на кожу и слизистые мази, геля, крема, раствора антибиотиков, а также применение вагинальных лекарственных форм.

<sup>xx</sup> Орально вводят цефуроксим аксетил.