

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**



**С.В. Поветкин, О.В. Левашова, Ю.В. Лунева, А.А. Корнилов,
Е.Г. Ключева, И.Л. Польшакова**

**ПРОТИВОИНФЕКЦИОННАЯ
ФАРМАКОТЕРАПИЯ**



Курск – 2020

УДК 615.03
ББК 53.52

**Печатается по решению
редакционно-издательского
совета ФГБОУ ВО КГМУ
Минздрава России**

**Поветкин С.В., Левашова О.В., Лунева Ю.В., Корнилов А.А.,
Клюева Е.Г., Польшакова И.Л. Противоинфекционная фармакотерапия.**
2-е изд., перераб. и доп. – Курск: КГМУ, 2020. – 148 с.

Рецензенты:

заведующий кафедрой фармакологии Курского государственного
медицинского университета, д.м.н., профессор Г.С. Маль;
профессор кафедры внутренних болезней № 2 Курского
государственного медицинского университета, д.м.н. И.А. Сараев.

Настоящая монография адресована врачам, клиническим ординаторам,
провизорам, студентам медицинских и фармацевтических высших и средних
учебных заведений.

Ее издание преследует цель обеспечить специалистов и обучающихся
базовой информацией по клинической фармакологии антибактериальных
препаратов, а также сведениями о современных клинических рекомендациях,
касающихся проведения противоинфекционной фармакотерапии в клинике
внутренних болезней.

Издание осуществлено по решению Центрального методического
совета Курского государственного медицинского университета.

ISBN

**© Поветкин С.В., Левашова О.В., Лунева Ю.В., Корнилов А.А.,
Клюева Е.Г., Польшакова И.Л., 2020**
© ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, 2020

ПРЕДИСЛОВИЕ

Данная монография продолжает серию изданий по клинической фармакологии и фармакотерапии для студентов медицинских и фармацевтических вузов, ординаторов, врачей и провизоров. В книге освещены проблемы противомикробной терапии.

Основной целью данного издания является обеспечение учащихся медицинских, фармацевтических вузов, врачей и провизоров информацией о принципах и подходах к дифференцированной антибактериальной терапии заболеваний внутренних органов, основанных на достижениях доказательной медицины, действующих клинических рекомендациях и порядках ведения пациентов. Отличительной чертой монографии является краткость изложения материала в виде схем, таблиц и алгоритмов. Структурированы основные фармакокинетические и фармакодинамические свойства различных классов лекарственных средств и отдельных представителей каждой группы препаратов. Это позволяет определить место той или иной группы лекарственных средств в общей схеме фармакотерапии конкретной нозологии.

Использование планируемой серии изданий в педагогическом процессе медицинских и фармацевтических вузов позволит обеспечить студентов новой информацией о достижениях клинической фармакологии в лечении наиболее часто встречающихся в терапевтической практике заболеваний, требующих назначения антибактериальных средств. Для врачей и провизоров данная книга может стать настольной, содержащей информацию, необходимую для ежедневной деятельности.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Содержание	4
Список сокращений	4
Глава 1. Клиническая фармакология антибактериальных средств.....	7
1.1. Основные характеристики антибактериальных средств.....	7
1.2. Классификация антибактериальных средств по характеру и спектру действия	27
1.3. Характеристика отдельных групп антибактериальных средств	30
1.3.1. Пенициллины	30
1.3.2. Цефалоспорины.....	33
1.3.3. Карбапенемы	39
1.3.4. Монобактамы	41
1.3.5. Глицилциклины.....	42
1.3.6. Аминогликозиды.....	43
1.3.7. Макролиды	45
1.3.8. Линкозамиды (линкосамиды).....	47
1.3.9. Фузиданы.....	48
1.3.10. Тетрациклины.....	48
1.3.11. Хинолоны	49
1.3.12. Анзамицины	50
1.3.13. Полимиксины	52
1.3.14. Гликопептиды	52
1.3.15. Оксазолидиноны	53
1.3.16. Циклические липопептиды.....	53
1.3.17. Производные нитроимидазола	54
1.3.18. Фениколы.....	55
1.3.19. Препараты различных групп	55
Глава 2. Противогрибковые средства	56
Глава 3. Противовирусные средства.....	59
Глава 4. Антиинфекционные средства разных групп	61
4.1. Сульфаниламиды	61
4.2. Нитрофураны	62
4.3. Оксихинолины	63
Глава 5. Антисептические средства, не обладающие избирательным действием	64
Глава 6. Основные принципы антиинфекционной терапии	67
Глава 7. Заболевания системы дыхания	70
7.1. Пневмонии.....	71
7.1.1. Внебольничная пневмония (ВП).....	72
7.1.2. Нозокомиальная пневмония	80
7.2. Острый бронхит	88
7.3. Хроническая обструктивная болезнь легких	88
Глава 8. Заболевания ЛОР-органов.....	90
Глава 9. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита	94
Глава 10. Антимикробная фармакотерапия инфекций мочевыводящих путей.....	104
10.1. Общие принципы терапии инфекций мочевыводящих путей.....	104
10.2. Бессимптомная бактериурия.....	109
10.3. Хронический пиелонефрит	112
10.4. Острый и хронический цистит	125
10.5. Рецидивирующие ИМВП	135
Список литературы.....	134

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБ – антибиотики
АБП – антибактериальный(ые) препарат(ы)
АБТ – антибактериальная терапия
АГ – аминогликозиды
АД – артериальное давление
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра
в/в – внутривенно
в/м – внутримышечно
ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВП – внебольничная пневмония
Гр-бактерии – грамотрицательные бактерии
Гр+бактерии – грамположительные бактерии
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДН – дыхательная недостаточность
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЗП – ингибиторозащищенные аминопенициллины
ИМВП – инфекция(и) мочевыводящих путей
ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
ИЭ – инфекционный эндокардит
КОЕ – колониеобразующие единицы
КТ – компьютерная томография
ЛОР – ларингооторинология
ЛС – лекарственное средство
МИК – минимальная ингибирующая концентрация
МКБ-10 – Международная классификация болезней, 10 пересмотр
МП – мочевыводящие пути
МРТ – магнитно-резонансная томография
НП – нозокомиальная пневмония

НПИВЛ – нозокомиальная пневмония, связанная с проведением ИВЛ

НТИВЛ – нозокомиальный трахеобронхит, связанный с проведением

ИВЛ

ОБ – острый бронхит

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЭ – протезный эндокардит

РНК – рибонуклеиновая кислота

РХ – “респираторные” хинолоны

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ТВП – тяжелая внебольничная пневмония

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФХ – фторхинолоны

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦС – цефалоспорины

ЧДД – частота дыхательных движений

Carb – карбапенемазы

EAU – Европейская ассоциация урологов

FDA – Американская администрация по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (Food and Drug Administration)

MRSA – метициллинрезистентный золотистый стафилококк

ГЛАВА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Антибактериальные средства – это вещества, избирательно угнетающие жизнедеятельность микроорганизмов.

1.1. Основные характеристики антибактериальных средств

1. Спектр действия:

- широкий;
- узкий (Гр+, Гр-);
- влияние на аэробные или анаэробные

микроорганизмы.

2. Происхождение препарата:

- природные;
- полусинтетические;
- синтетические.

3. Характер действия:

- бактерицидный;
- бактериостатический.

Виды действия лекарственных средств реализуются за счет следующих механизмов:

- нарушение синтеза клеточной стенки;
- нарушение функции цитоплазматической мембраны;
- нарушение синтеза белка и нуклеиновых кислот;
- нарушение синтеза интермедиаторов.

Ряд антибактериальных препаратов обладает смешанным действием, результат которого зависит от дозы препарата, вида возбудителя.

4. Кислотоустойчивость.

5. Особенности фармакокинетики (длительность действия, способность к кумуляции в каком-либо органе).

6. Устойчивость антибиотиков к действию микроорганизмов, т.е. способность сохранять свою терапевтическую активность.

Антибиотикорезистентность и пути ее преодоления

Проблема антимикробной резистентности приобрела особую актуальность в странах с развитой системой здравоохранения и ведением интенсивного сельского хозяйства за последние 20 лет.

В Российской Федерации разработана и утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности на период до 2030 года». В указанном документе говорится, что «основными причинами появления и распространения антимикробной резистентности являются:

- нерациональное и (или) бесконтрольное применение противомикробных препаратов, химических и биологических средств в здравоохранении, сельском хозяйстве, в том числе животноводстве, растениеводстве, при разведении аквакультуры, а также в пищевой промышленности;

- недостаточная доступность средств диагностики устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам в практическом здравоохранении и ветеринарии;
- нарушение качественного и количественного состава нормальной микробиоты человека или животных;
- загрязнение окружающей среды и возникновение устойчивости, связанной с использованием генно-инженерно-модифицированных организмов и вредных организмов растений;
- отсутствие механизмов межведомственного взаимодействия по предупреждению распространения антимикробной резистентности и ее мониторинга.

Целью Стратегии является предупреждение и ограничение распространения антимикробной резистентности на территории Российской Федерации. Для достижения цели Стратегии необходимо решить следующие задачи:

- информирование населения по вопросам применения противомикробных препаратов и проблемам антимикробной резистентности;
- повышение уровня подготовки специалистов в соответствующих отраслях по вопросам, связанным с антимикробной резистентностью, включая рациональное применение противомикробных препаратов, химических и биологических средств, в том числе средств защиты растений;

- совершенствование мер по предупреждению и ограничению распространения и циркуляции возбудителей с антимикробной резистентностью;
- обеспечение системного мониторинга распространения антимикробной резистентности;
- изучение механизмов возникновения антимикробной резистентности;
- разработка противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека, животных и растений;
- совершенствование мер по осуществлению контроля за оборотом противомикробных препаратов, химических и биологических средств;
- обеспечение межведомственного взаимодействия и развитие международного сотрудничества в области предупреждения и ограничения распространения антимикробной резистентности».

Микробиологические аспекты антибиотикорезистентности микроорганизмов могут быть обусловлены рядом факторов. Резистентность микроорганизмов к антибиотикам может быть природной и приобретенной:

- истинная природная устойчивость характеризуется отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика или недоступности мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной

инактивации препарата. В случае наличия у бактерий природной устойчивости антибиотики клинически неэффективны;

– приобретенная устойчивость подразумевает свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции. Появление у бактерий приобретенной резистентности не обязательно сопровождается снижением клинической эффективности антибиотика.

Формирование резистентности во всех случаях обусловлено генетически: приобретением новой генетической информации или изменением уровня экспрессии собственных генов.

Известны следующие биохимические механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам:

- 1) модификация мишени действия антибактериальных препаратов;
- 2) инактивация антибактериальных препаратов;
- 3) активное выведение антибактериальных препаратов из микробной клетки (эффлюкс);
- 4) нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки;
- 5) формирование метаболического «шунта».

Одним из достаточно распространенных механизмов устойчивости микроорганизмов к антибиотикам является ферментативная инактивация последних (β -лактамы,

аминогликозиды, макролиды, линкозамиды). Наибольшее значение ферментативная инактивация имеет для β -лактамных препаратов. К настоящему времени описано более 200 ферментов, различающихся по следующим практически важным свойствам:

1. Локализация кодирующих генов (плазмидная или хромосомная). Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной – наблюдают распространение резистентного клона.

2. Чувствительность к применяющимся в медицинской практике ингибиторам: клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму.

β -лактамазы встречаются у подавляющего большинства клинически значимых микроорганизмов, важным исключением являются микроорганизмы рода *Streptococcus*. Наиболее важные ферменты и их свойства приведены в табл. 1.

Наиболее распространенные β -лактамазы и их свойства

Ферменты	Характеристика
Плазмидные β -лактамазы класса А стафилококков	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины кроме метициллина и оксациллина. Чувствительны к ингибиторам
Плазмидные β -лактамазы широкого спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения. Чувствительны к ингибиторам
Плазмидные β -лактамазы расширенного спектра класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-IV поколения. Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные β -лактамазы класса С грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I-III поколения. Нечувствительны к ингибиторам
Хромосомные β -лактамазы класса А грамотрицательных бактерий	Гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины цефалоспорины I-II поколения. Чувствительны к ингибиторам
Хромосомные β -лактамазы класса В грамотрицательных бактерий	Эффективно гидролизуют практически все β -лактамы, включая карбапенемы. Нечувствительны к ингибиторам

Распространение β -лактамаз широкого спектра среди грамотрицательных бактерий не связано с серьезными проблемами в лечении, поскольку имеется достаточное количество высокоактивных β -лактамных антибиотиков (ингибиторо-

защищенные пенициллины, цефалоспорины II-IV поколений). Аналогичная ситуация складывается и с широким распространением стафилококковых β -лактамаз. Наибольшее значение для клинической практики в настоящее время имеют плазмидные β -лактамазы расширенного спектра грамотрицательных бактерий, поскольку они способны разрушать антибиотики последних поколений.

Одним из вариантов защиты бактерий от внешних воздействий является образование специфически организованных биопленок. Последние представляют собой сообщества, образованные родственными и неродственными микроорганизмами, клетки которых имеют специализацию, контактируют между собой, вырабатывают межклеточное вещество и отграничены от окружающей среды дополнительными оболочками. В составе биопленок выделяют три основных компонента: клетки микроорганизмов, внеклеточный матрикс и поверхностную оболочку. Бактерии, находящиеся в биопленке устойчивы к факторам иммунной системы хозяина; вырабатывают и освобождают в матрикс биопленок, а только потом во внешнюю среду эндотоксины; выживают в присутствии антибиотиков; интенсивно обмениваются генетической информацией, в том числе генами антибиотикоустойчивости.

Частота инфекций, обусловленных биопленкой составляет 65-80%. Доказана роль микробных биопленок в развитии таких заболеваний, как инфекции, связанные с катетеризацией сосудов, вызванные *Staphylococcus aureus* и другими грамположительными

микроорганизмами; инфекции сердечных клапанов и суставных протезов, вызываемые стафилококками; инфекции мочевых путей, определяемые E. coli и др. патогенами; инфекции среднего уха и др.

Антибиотики по действию на бактерии биопленок разделяются на два типа: антибиотики, проникающие в биопленки (тетрациклины, макролиды, фторхинолоны, рифампины, хлорамфеникол, сульфаниламиды) и угнетающие или убивающие образующие их микроорганизмы и антибиотики, практически не проникающие в биопленки, но эффективно препятствующие их расселению за счет мигрирующих бактерий (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы, аминогликозиды, фосфомицин и некоторые другие).

Одной из важных мер медицинского направления борьбы с антибиотикорезистентностью является рациональное использование антибактериальных препаратов. В 2017 г. ВОЗ обновила «Перечень основных лекарственных средств» с новой рекомендацией по использованию антибиотиков (20th WHO Model List of Essential Medicines (March 2017) <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>).

Новые рекомендации включают 3 категории антибиотиков: ACCESS (доступные), WATCH (рассматриваемые), RESERVE (резервные).

Препараты, включенные в Access group antibiotics, рекомендованы для эмпирической терапии. Они должны быть широкодоступными, в соответствующих формах и высокого качества, иметь положительное соотношение польза/риск:

1. Бета-лактамыные препараты:

амоксициллин;
цефотаксим*;
амоксициллин + клавулановая кислота;
цефтриаксон*;
ампициллин;
клоксациллин;
бензатин бензилпенициллин;
феноксиметилпенициллин;
бензилпенициллин;
пиперациллин + тазобактам*;
цефалексин;
прокаин бензил пенициллин;
цефазолин;
меропенем*;
цефиксим*.

2. Другие антибактериальные средства:

амикацин;
гентамицин;
азитромицин*;
метронидазол;
хлорамфеникол;
нитрофурантоин;
ципрофлоксацин*;
спектиномицин (только EML);
klarитромицин*;
сульфаметоксазол + триметоприм;
клиндамицин;
ванкомицин (перорально)*;

доксциклин;
ванкомицин (парентерально)*.

*Примечание: * – антибактериальные препараты относятся к группе WATCH; в качестве препаратов для эмпирической терапии могут быть использованы только по ограниченным показаниям.*

АБП, относящиеся к Watch group antibiotics, могут быть использованы по показаниям только при обеспечении системы мониторинга за антибиотикорезистентностью:

- 1) хинолоны и фторхинолоны (например, цiproфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин);
- 2) цефалоспорины 3-го поколения (с ингибитором бета-лактамазы или без него, например, цефиксим, цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим);
- 3) макролиды (например, азитромицин, кларитромицин, эритромицин);
- 4) гликопептиды (например, тейкопланин, ванкомицин);
- 5) антипсевдомонадный пенициллин + ингибитор бета-лактамазы (например, пиперациллин-тазобактам);
- 6) карбапенемы (например, меропенем, имипенем + циластатин, фаропенем).

Резервные антибиотики (Reserve group antibiotics) используются при неэффективности предшествующей терапии и/или в определенных клинических ситуациях (по специальным показаниям) – опасные для жизни инфекции, полирезистентные микроорганизмы:

- азтреонам;
- фосфомицин;
- цефалоспорины 4-го поколения (например, цефепим);

- оксазолидиноны (например, линезолид);
- цефалоспорины 5-го поколения (например, цефтаролин);
- тигециклин;
- полимиксины (например, полимиксин В, колистин);
- даптомицин.

В 2019 г. Всемирная организация здравоохранения обновила перечни основных лекарственных средств и основных диагностических средств. Антибиотики группы доступа представлены следующими препаратами: амикацин, амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, ампициллин, бензилпенициллин, бензилпенициллин прокаин, бензатина бензилпенициллин, феноксиметилпенициллин, флоксациллин, цефазолин, цефалексин, доксициклин, гентамицин, спектиномицин, метронидазол, нитрофурантоин, хлорамфеникол, сульфаметоксазол + триметоприм.

В резервную группу Комитет экспертов дополнительно рекомендовал включить 3 новых антимикробных препарата для лечения мультирезистентных инфекций, вызванных патогенными микроорганизмами: меропенем+ваборбактам, цефтазидим+авибактам и плазомицин.

Аналогичные принципы использования антибактериальных препаратов в амбулаторных условиях имеются и в отечественных регламентирующих и согласительных документах. Для более четкого позиционирования антибиотиков принято решение в рекомендациях по лечению выделять средства 1-й, 2-й и 3-й линии терапии вместо допускающего более широкое толкование деления

препаратов на средства выбора и альтернативные. Большинство экспертов признало целесообразным для лечения инфекций дыхательных путей ограничить перечень рекомендованных макролидов только двумя – 16-членным джозамицином и 14-членным кларитромицином, что обусловлено значимым ростом устойчивости *S.pneumoniae* к макролидам (приоритет отдан джозамицину в связи с более низкой к нему устойчивостью пневмококков). Эксперты рекомендуют использовать азитромицин при урогенитальных инфекциях. Использование антипневмококковых фторхинолонов в амбулаторной практике рекомендовано существенно ограничить из-за неблагоприятного профиля безопасности и исключить данный класс антибиотиков для лечения бронхита, синусита и неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Эксперты рекомендуют увеличение суточной дозы пенициллинов для преодоления устойчивости полирезистентных пневмококков у пациентов с инфекцией дыхательных путей.

Следует также помнить о необходимости использовать современные оптимальные лекарственные формы антибиотиков с гарантированной высокой и стабильной биодоступностью (рис. 1). В частности, лекарственные формы антибиотиков в виде диспергируемых таблеток Солютаб обладают более высокой биодоступностью и лучшей переносимостью, и их назначение следует рассматривать как важный компонент в реализации мероприятий по преодолению и сдерживанию антибиотикорезистентности.



Рис. 1. Преимущества фармакокинетики формы Солютаб по сравнению с обычной формой амоксициллина.

На фармацевтическом рынке представители различных классов антибактериальных средств имеют форму Солютаб:

- Флемоксин Солютаб[®] (амоксициллин)
- Флемоклав Солютаб[®] (амоксициллин/клавуланат)
- Супракс Солютаб[®] (цефиксим)
- Вильпрафен Солютаб[®] (джозамицин)
- Юнидокс Солютаб[®] (доксциклин)

Важным вопросом антибиотикотерапии является безопасность применения препаратов. Большинство антимикробных препаратов частично или полностью метаболизируются, выделяются через почки, поэтому режимы дозирования АБП необходимо корректировать с учетом степени нарушения функции почек, печени (табл. 2) и в соответствии с информацией, представленной в

инструкции по применению препарата. «Ряд антимикробных препаратов могут использоваться при почечной недостаточности в обычных дозах:

- азитромицин;
- бензатин бензилпенициллин;
- бензилпенициллин прокаин;
- джозамицин;
- доксициклин;
- клиндамицин;
- линезолид;
- метронидазол;
- мидекамицин;
- мидекамицина ацетат;
- оксациллин;
- орнидазол;
- пefлоксацин;
- рифампицин;
- рокситромицин;
- спектиномицин;
- спирамицин;
- тинидазол;
- феноксиметилпенициллин;
- фузидиевая кислота;
- фуразолидон;
- хлорамфеникол;

- цефаклор;
- цефоперазон;
- цефтриаксон;
- эритромицин.

Таблица 2

Категоризация ЛС и рекомендации по их дозированию у пациентов с нарушениями функции печени

Категории	Еп	F	PВ	Рекомендации
1.	высокий ($\geq 60-70\%$ [$\geq 0,6-0,7$])	$\leq 40\%$	любая	Снижение НД и ПД в соответствии со следующей формулой: снижение дозы = $(ОД \times F)/100$
2.	умеренный (40-70% [0,4-0,7])	40-70%	любая	НД: стартовать с нижней границы ОД ПД: следует корректировать в соответствии с рекомендациями для ЛС с низким Еп и низкой PВ
3.	низкий ($\leq 30\%$ [$\leq 0,3$])	$\geq 70\%$	$\geq 90\%$ $< 90\%$	Мониторинг концентраций в крови ПД: СР А: 50% от ОД СР В: 25% от ОД СР С: мониторинг концентраций в крови

Примечания: НД – начальная доза, ПД – поддерживающая доза, Еп – индекс печеночной экстракции, F – биодоступность, PВ – фракция, связываемая с белками, ОД – обычная доза у пациентов без заболевания печени, СР: индекс Чайлд-Пью».

Беременность является фактором, ограничивающим спектр возможных к применению антибиотиков. «Для классификации лекарственных препаратов по критериям безопасности для плода на территории России используются данные Американской классификации лекарственных и пищевых препаратов Food and

Drug Administration. «Согласно данной классификации, все ЛС делятся на пять групп, обозначаемые буквами А, В, С, D, Х:

- А – Исследования у большого количества беременных не выявили риска для плода.
- В – ЛС, которые принимали ограниченное количество беременных и женщин детородного возраста без получения каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или возникновения повреждающего действия на плод. При этом в исследованиях на животных не выявлено увеличения частоты повреждения плода или такие доказательства получены, но доказанной зависимости полученных результатов от применения препарата не выявлено.
- С – ЛС, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проведено. Однако потенциальная польза, связанная с применением ЛС у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.
- D – ЛС, вызывающие врожденные аномалии или необратимые повреждения плода или подозреваемые в данном отношении. Следует соотносить риск для плода с потенциальной пользой для лечения матери.
- Х – ЛС с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике. Противопоказаны при беременности.

Таким образом, ЛС беременной следует назначать только в том случае, когда ожидаемая польза превышает возможный риск для плода. В связи с недостаточным количеством данных о влиянии новых ЛС на плод и ребенка следует избегать их назначения (табл. 3).

Таблица 3

Категоризация ЛС по их применению у беременных [34]

Наименование препарата	FDA	Использование при беременности
Антибактериальные средства		
Азитромицин	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск плода
Азлоциллин	-	C осторожностью
Азтреонам	B	C осторожностью
Амикацин	D	Только по жизненным показаниям. Может накапливаться в почках плода, оказывать нефро- и ототоксическое действие
Амоксициллин	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Амоксициллин/ клавуланат	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Ампициллин	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Ампициллин/ сульбактам	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Бензатин бензилпенициллин	B	C осторожностью
Бензинпенициллин	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Ванкомицин	C	Противопоказано в I триместре беременности. Применение во II-III триместре беременности возможно только по жизненным показаниям
Гентамицин	C	Только по жизненным показаниям
Даптомицин	-	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Джозамицин	-	Возможно. Согласно рекомендациям Европейского отделения ВОЗ является препаратом выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных
Диоксидин	-	Противопоказано
Доксициклин	D	Противопоказано; образуя стойкие комплексы с Ca^{2+} накапливается в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию, может вызывать тяжелые нарушения развития костной ткани
Дорипенем	-	C осторожностью; не оказывал отрицательного влияния на здоровье плода и новорожденного,

		однако количество наблюдений ограничено
Изониазид	C	Возможно только по строгим показаниям, при сопоставлении предполагаемой пользы для матери и риска для плода (следует применять в дозах до 10 мг/кг/сут)
Имипенем/ циластатин	C	Назначается исключительно по жизненным показаниям
Канамицин	D	Только по жизненным показаниям. Оказывает ототоксическое действие на плод
Карбенициллин	-	Безопасность применения не установлена
Кларитромицин	C	Рекомендуют избегать применения, кроме случаев, когда польза превышает потенциальный риск
Клиндамицин	B	Сведения о вредном влиянии отсутствуют. Проходит через плаценту и может концентрироваться в печени плода, однако осложнений у человека не зарегистрировано
Линезолид	C	Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода
Линкомицин	C	Возможно по жизненным показаниям
Ломефлоксацин	C	Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода
Меропенем	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Метронидазол	B	Противопоказано в I триместре, во II-III триместрах с осторожностью
Мидекамицин	-	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Моксифлоксацин	C	Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода; в эксперименте на животных выявлен токсический эффект
Налидиксовая кислота	C	Противопоказано в I триместре
Неомицин	-	Противопоказано
Нетилмицин	D	Только по жизненным показаниям
Нитроксилин	-	Противопоказано
Нитрофурантоин	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Нифурател	-	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Нифуроксазид	-	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Норфлоксацин	C	Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода
Оксациллин	B	C с осторожностью
Орнидазол	-	Противопоказано в I триместре
Офлоксацин	C	Противопоказано (только по жизненным показаниям)
ПАСК	C	Противопоказано. Противоречивые сведения о

		тератогенном эффекте в эксперименте
Пефлоксацин	-	Противопоказано
Пиперациллин	B	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Пиперациллин/ тазобактам	-	Строго по показаниям
Пиразинамид	C	C осторожностью
Полимиксин	-	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Протионамид	-	Противопоказано. Не исключается риск тератогенного эффекта
Рифампицин	C	В эксперименте тератогенный эффект при использовании высоких доз. Применение препарата в течение нескольких последних недель беременности может привести к послеродовым кровотечениям как у матери, так и у новорожденного
Рокситромицин	-	Противопоказано (безопасность рокситромицина для плода у человека не определена)
Секнидазол	-	Противопоказано
Спектиномицин	-	Рекомендован для лечения гонококковой инфекции у беременных женщин с аллергией на пенициллины, цефалоспорины или пробенецид; в опытах на животных неблагоприятного действия на плод не выявлено
Спирамицин	-	Возможно
Стрептомицин	D	Оказывает нефро- и ототоксическое действие на плод
Сульфаметоксазол/ триметоприм	C	Риск тератогенности (триметоприм активный антогонист фолатов); рекомендуют исключить, либо производить дотацию фолиевой кислоты 5 мг/сутки
Сульфаниламиды	C	Гемолиз и метгемоглобинемия у новорожденного; опасность повышенного риска ядерной желтухи у новорожденных преувеличена
Тейкопланин	-	Не рекомендуется вследствие отсутствия данных
Тетрациклин	D	Противопоказано; образуя стойкие комплексы с Ca^{2+} накапливается в костях и зубных зачатках плода, нарушая их минерализацию, может вызывать тяжелые нарушения развития костной ткани
Тикарциллин/ клавуланат	-	C осторожностью
Тинидазол	C	Противопоказан в I триместре беременности. Во II и III триместрах возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода
Тобрамицин	D	Только по жизненным показаниям. Вызывает полную необратимую двухстороннюю

		врожденную глухоту и накапливается в почках плода
Фосфомицин	В	Возможно, если эффект от лечения превосходит потенциальный риск для плода
Фузидиевая кислота	-	Только по жизненным показаниям
Фуразидин	-	Противопоказано
Фуразолидон	-	Противопоказано
Хлорамфеникол	С	Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода
Цефадроксил	В	Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода
Цефазолин	В	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефаклор	В	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефалексин	В	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефепим	В	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефиксим	В	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефоперазон	В	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефоперазон/ сульбактам	-	Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода
Цефотаксим	В	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефтазидим	В	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Цефтобипрол	-	Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода
Цефуроксим	В	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Ципрофлоксацин	С	Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода
Эритромицин	В	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Эртапенем	-	Возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода; достаточный клинический опыт отсутствует
Этамбутол	-	Применять по строгим показаниям; тератогенный эффект у животных
Этионамид	-	Противопоказано; в экспериментальных исследованиях на грызунах продемонстрированы тератогенные эффекты при дозах, превышающих рекомендованные для человека
Противогрибковые лекарственные средства		
Амфотерецин В	В	Сведения о вредном влиянии отсутствуют
Вориконазол	Д	Противопоказано: есть данные о тератогенном и эмбриотоксическом действии у животных
Флуконазол	С	Только по жизненным показаниям, когда ожидаемый эффект терапии у матери превышает потенциальный риск для плода»

1.2. Классификация антибактериальных средств по характеру и спектру действия

I. Бактерицидные, подавляющие преимущественно грамположительные бактерии:

- пенициллины (природные и изоксизолилпенициллины);
- ристомицин;
- линезолид;
- гликопептиды.

II. Бактерицидные, подавляющие преимущественно грамотрицательные бактерии:

- полимиксины;
- азтреонам;
- фосфомицин;
- нефторированные хинолоны;
- нитроксолин.

III. Бактерицидные, широкого спектра действия:

- пенициллины (амино-, карбокси-, уреидопенициллины);
- цефалоспорины;
- карбапенемы;
- аминогликозиды;
- фторхинолоны;
- анзамицины;
- нитроимидазолы;
- ко-тримоксазол;
- макролиды (отдельные представители полусинтетических препаратов).

IV. Бактериостатические, подавляющие преимущественно грамположительные бактерии:

- макролиды (природные);
- линкозамиды*;

– фузиданы*.

V. Бактериостатические, широкого спектра действия:

– макролиды (полусинтетические)*;

– хлорамфеникол*;

– тетрациклины;

– сульфаниламиды;

– нитрофураны*.

*Примечание: * – препараты в высоких дозах могут оказывать бактерицидный эффект на чувствительные микроорганизмы.*

1.3. Характеристика отдельных групп антибактериальных средств

1.3.1. Пенициллины

Природные:

- бензилпенициллин натриевая и калиевая соли;
- бензилпенициллин прокаин;
- бензатин бензилпенициллин;
- феноксиметилпенициллин.

Полусинтетические:

Изоксизолилпенициллины:

- метициллин;
- флуклоксациллин;
- оксациллин;
- диклоксациллин;
- клоксациллин.

Аминопенициллины:

- амоксициллин;
- ампициллин.

Карбоксипенициллины:

- карбенициллин;
- тикарциллин.

Уреидопенициллины:

- азлоциллин;
- мезлоциллин;
- пиперациллин.

Характеристика различных групп пенициллинов

Группа	Спектр действия	Устойчивость к β-лактамазе	Кислотоустойчивость
природные	грамположительная флора (за исключением пенициллиназообразующего стафилококка), гонококк, менингококк, бледная спирохета	-	феноксиметилпенициллин
изоксизолил-пенициллины	то же + пенициллиназообразующий стафилококк (но не MRSA)	+	оксациллин клоксациллин диклоксациллин
амино-пенициллины	то же, что и II поколение + энтерококк, сальмонеллы, шигеллы, протей, кишечная палочка, гемофильная палочка	-	+
карбоксии-пенициллины	то же, что и III поколение + синегнойная палочка (псевдомонада), бактероиды; низкая активность в отношении грамположительных кокков	-	из-за плохой всасываемости используются парентерально
уреидо-пенициллины	то же, что и IV поколение, большая активность в отношении синегнойной палочки, стафилококков, энтерококков, бактероидов	+	то же

Особенности фармакокинетики. Всасывание амоксициллина не зависит от приема пищи, степень его всасывания около 90%, у феноксиметилпенициллина – 40-60% у остальных пенициллинов – не более 40%. Пенициллины плохо проникают (при отсутствии воспаления) через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), в грудное молоко, предстательную железу, через плаценту. В наибольшей степени подвергаются метаболизму оксациллин, амино-пенициллины, уреидопенициллины. Остальные пенициллины почти не метаболизируются. Большинство препаратов выводятся через почки. Осациллин и уреидопенициллины имеют два пути выведения.

Ингибиторозащищенные препараты

Для подавления выработки бактериями β -лактамаз используются следующие ингибиторы:

- клавулановая кислота;
- сулбактам;
- тазобактам.

На основе пенициллинов и ингибиторов β -лактамаз созданы **комбинированные препараты**, характеризующиеся широким спектром действия и устойчивостью к β -лактамазам:

Флемоклав (амоксиклав, аугментин) = амоксициллин + клавулановая кислота;

Трифамокс = амоксициллин + сулбактам;

Унасин = ампициллин + сулбактам;

Тиментин = тикарциллин + клавулановая кислота;

Тазоцин = пиперациллин + тазобактам.

К числу комбинированных относятся препараты пенициллина длительного действия:

Бициллин-3 = бензилпенициллин калиевая соль + бензилпенициллин прокаин + бензатин бензилпенициллин;

Бициллин-5 = бензилпенициллин прокаин + бензатин бензилпенициллин.

1.3.2. Цефалоспорины

Таблица 5

Классификация цефалоспоринов по поколениям

Парентеральные	Пероральные
I поколение	
цефалотин цефалоридин цефазолин цефадроксил	цефалексин
II поколение	
цефуроксим цефамандол, цефокситин	цефаклор цефуроксим аксетил
III поколение	
цефотаксим цефоперазон цефтазидим цефтриаксон цефтибутен, цефподоксим, цефодизим	цефиксим цефдиторен
IV поколение	
цефпиром цефепим	
V поколение	
цефтолозан + тазобактам цефтаролин цефтобипрол	

Антимикробная активность цефалоспоринов

Поколение	Препараты	Спектр активности
I	Цефазолин Цефалексин	Гр +: стафилококки, стрептококки, пневмококки
II	Цефуроксим Цефаклор	Гр +, Гр -: <i>H. Influenzae</i> , <i>E. Coli</i> , <i>P. Mirabilis</i> , <i>Klebsiella spp</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>C. diversus</i>
IIIa	Цефтриаксон Цефотаксим	Гр -: Enterobacteriaceae Гр +: пневмококки, стрептококки (> ЦС I-II), стафилококки (<ЦС I-II)
IIIb	Цефтазидим Цефоперазон	Гр -: Enterobacteriaceae (<ЦС IIIa) + <i>P. aeruginosa</i> Гр +: < ЦС IIIa
	Цефоперазон/ сульбактам	Тот же + анаэробы и Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i>), устойчивые к ЦС IIIa и IIIb
IV	Цефепим Цефпиром	Гр -: Enterobacteriaceae (= ЦС IIIa), <i>P. aeruginosa</i> (= ЦС IIIb) Гр +: пневмококки, стрептококки (= ЦС IIIa), стафилококки (>ЦС III; =ЦС I-II)

Цефалоспорины I поколения устойчивы к стафилококковой β -лактамазе. Не устойчивы к β -лактамазам грамотрицательных бактерий. Используются обычно 3-4 раза в сутки. Препараты II поколения устойчивы к большинству видов β -лактамаз, в том числе к некоторым хромосомным β -лактамазам. Кратность применения составляет 2-3 раза в сутки. Представители III и IV поколений устойчивы ко многим видам β -лактамаз, имеют наибольшую длительность действия (применяются 1-2 раза в сутки).

Особенности фармакокинетики. Кислотоустойчивые препараты достаточно хорошо всасываются (40-95%) в кишечнике. Биодоступность цефуроксима аксетила не зависит от приема пищи. Цефалоспорины (кроме цефалотина и цефотаксима) почти не подвергаются метаболизму. Выводятся через почки. Цефтриаксон и цефоперазон имеют два пути выведения. Цефалоспорины распределяются в большинстве тканей (кроме предстательной железы). Максимальную концентрацию в желчи создают цефтриаксон, цефоперазон. Через ГЭБ лучше проникают препараты III-IV поколений. Наименьшая степень связи с белками плазмы отмечается у цефаклора, цефалексина, цефалоридина, цефрадина.

Цефиксим – пероральный полусинтетический антибиотик из группы цефалоспоринов 3-го поколения.

Таблица 7

Спектр действия цефиксима

Грамположительные микроорганизмы	Грамотрицательные микроорганизмы
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>E. coli</i>
	<i>Proteus marabilis</i>
	<i>Proteus vulgaris</i>
	<i>Klebsiela pneumoniae</i>
	<i>N. gonorrhoeae</i>
	<i>Salmonella spp.</i>
	<i>Pasteurella multocida</i>
	<i>Providencia species</i>
	<i>Shigella spp.</i>

Показания к применению:

- стрептококковый тонзиллит и фарингит;
- синуситы;
- острый бронхит;
- обострение хронического бронхита;
- острый средний отит;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
- неосложненная гонорея;
- шигеллез.

Цефдиторен (цефдиторена пивоксил)

Цефдиторен активен в отношении:

- Аэробные грамположительные микроорганизмы:
 - ✓ Streptococci групп C и G;
- Чувствительные к метициллину штаммы

Staphylococcus aureus:

- ✓ Streptococcus agalactiae;
- ✓ Streptococcus pneumoniae;
- ✓ Streptococcus pyogenes;
- Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:
 - ✓ Haemophilus influenzae;
 - ✓ Moraxella catarrhalis;
- Анаэробные микроорганизмы:
 - ✓ Clostridium perfringens;
 - ✓ Peptostreptococcus spp.

Показания к применению:

- инфекции верхних дыхательных путей: острый тонзиллофарингит, острый гайморит;
- инфекции нижних дыхательных путей: обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония;
- неосложненные инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки: флегмона, инфицированные раны кожи, абсцесс, фолликулит, импетиго и фурункулез.

Цефтаролина фосамил

- Активен в отношении Gr⁺ кокков (стрептококк, золотистый стафилококк); клебсиеллы, кишечной и гемофильной палочек.
- Микроорганизмы, обладающие природной резистентностью: *Chlamydomphila* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*.

Показания к применению:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (включая метициллинрезистентные), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Morganella morganii*;

- внебольничная пневмония, вызванная чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae* (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией), *Staphylococcus aureus* (только метициллинчувствительные), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*.

Цефтобипрола медокарил является водорастворимым пролекарством цефтобипрола — цефалоспорины, обладающего бактерицидной активностью в отношении широкого спектра грамположительных бактерий, включая резистентные к метициллину виды *Staphylococcus*, резистентные к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*, а также чувствительные к ампициллину *Enterococcus faecalis*. Активен также в отношении многих грамотрицательных бактерий, включая многие штаммы семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Показания к применению препарата: лечение осложненных инфекций кожи и ее придатков, включая инфицированную диабетическую стопу без сопутствующего остеомиелита.

Цефтолозан + тазобактам

Комбинированный препарат, состоящий из ингибитора бета-лактамаз тазобактама натрия и антибиотика группы цефалоспоринов – цефтолозана сульфата.

Показания к применению

Препарат показан для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными к цефтолозану+тазобактаму микроорганизмами, у пациентов в возрасте 18 лет и старше.

- Осложненные интраабдоминальные инфекции: цефтолозан+тазобактам показан в комбинации с метронидазолом для лечения осложненных интраабдоминальных инфекций, вызванных следующими грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellates* и *Streptococcus salivarius*.

- Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит: цефтолозан+тазобактам показан для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, вызванных следующими грамотрицательными микроорганизмами: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*.

1.3.3. Карбапенемы

- имипенем (имипенем + циластатин);
- меропенем
- эртапенем
- дорипенем

Спектр действия широкий (включая бактерии, устойчивые к ингибиторзащищенным пенициллинам и цефалоспорином III-IV поколений), кроме MRSA.

Особенности фармакокинетики. Препараты хорошо проникают во все органы, практически не подвергаются метаболизму, выводятся через почки. Имипенем используется в комбинации с циластатином, который защищает имипенем от разрушения почечной дегидропептидазой.

Карбапенемы не комбинируют с другими β -лактамами антибиотиками.

Особенности фармакодинамики.

Меропенем по сравнению с имипенемом:

- более активен в отношении грамотрицательных бактерий;
- менее активен в отношении стафилококков и стрептококков;
- не инактивируется в почках;
- не обладает просудорожной активностью;
- реже вызывает желудочно-кишечные расстройства.

Эртапенем по сравнению с имипенемом и меропенемом:

- менее активен в отношении неферментирующих Гр-бактерий (псевдомонады, акинетобактер);
- имеет приоритет в использовании при внебольничных пневмониях;
- не инактивируется в почках;
- устойчив ко многим видам β -лактамаз (в т.ч. расширенного спектра).

Дорипенем по сравнению с имипенемом и меропенемом:

- более активен в отношении Гр- бактерий, в т.ч. в 2-4 раза более выраженное действие на синегнойную палочку;
- активен в отношении метициллин-чувствительных стафилококков;
- не инактивируется ферментами большинства микроорганизмов;
- не ингибирует ферменты системы цитохрома P450;
- не обладает просудорожной активностью.

1.3.4. Монобактамы

– азтреонам

Особенности спектра действия. Азтреонам активен в отношении аэробных Гр- микроорганизмов, в т.ч. вырабатывающих β -лактамазы и устойчивых к пенициллинам и цефалоспорином. Не влияет на анаэробы, MRSA, Гр+ кокки, разрушается β -лактамазами указанных микроорганизмов.

Особенности фармакокинетики. Азтреонам распределяется во многих органах, проходит через ГЭБ, плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. Незначительно метаболизируется в печени, выводится через почки в неизменном виде.

1.3.5. Глицилциклины

– Тигециклин.

Особенности спектра действия. Тигециклин является представителем нового класса антибактериальных препаратов глицилциклинов. Он обладает широким спектром активности в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Тигециклин проявляет активность в отношении мультирезистентных микроорганизмов, таких как MRSA, энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, большинство видов *Acinetobacter* spp. Также тигециклин обладает активностью в отношении внутриклеточных бактерий, и анаэробов. Тигециклин не активен против *Pseudomonas aeruginosa*. Также некоторые представители семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *Proteus* spp., обладают сниженной чувствительностью к тигециклину.

Особенности фармакокинетики. Менее 20% тигециклина подвергается метаболизму. 59% назначенной дозы выводится через кишечник (при этом большая часть неизмененного тигециклина поступает в желчь), а 33% выводится почками. Дополнительные пути выведения – глюкуронизация и экскреция неизмененного тигециклина почками.

1.3.6. Аминогликозиды

Таблица 9

Классификация аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение	V поколение
стрептомицин неомицин канамицин мономицин	гентамицин тобрамицин нетилмицин сизомицин	амикацин	изепамицин	плазомицин

Спектр действия

- дозозависимая бактерицидная активность в отношении семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и др.), неферментирующих грамотрицательных палочек (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*);
- аминогликозиды активны в отношении стафилококков (кроме MRSA);
- аминогликозиды неактивны в отношении *S. pneumoniae*, анаэробов (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.* и др.).

Особенности фармакодинамики

По сравнению с гентамицином:

- тобрамицин более активен в отношении синегнойной палочки, не действует на энтерококки, менее нефротоксичен;
- нетилмицин активен в отношении гентамицинрезистентных микроорганизмов, не действует на энтерококки, менее нефро- и ототоксичен;

– амикацин действует на гентамицин- и нетилмицинрезистентные микроорганизмы, активен в отношении микобактерии туберкулеза и некоторых атипичных бактерий, не действует на энтерококки, менее токсичен;

– сизомицин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (в т. ч. стафилококков, резистентных к пенициллину и метициллину), а также *Pseudomonas aeruginosa*.

Плазомицин – антибиотик из группы аминогликозидов последнего поколения, который обладает широким спектром бактерицидной активности в отношении полирезистентных грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, включая штаммы, устойчивые к карбапенемам. Также плазомицин активен в отношении бактерий, устойчивых к другим аминогликозидам, поскольку не подвергается воздействию инактивирующих аминогликозиды ферментов. Антибиотик одобрен к применению для лечения осложненных ИМВП (включая пиелонефрит), вызванных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, или *Enterobacter cloacae*, у взрослых пациентов с ограниченными возможностями лечения или при отсутствии альтернативных вариантов терапии.

Особенности фармакокинетики

Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкости. Способны создавать высокие

концентрации в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких, почках (где они накапливаются в корковом веществе). Низкие концентрации отмечаются в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Аминогликозиды плохо проходят через ГЭБ. Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизменном виде, создавая высокие концентрации в моче.

Режимы дозирования:

- 1) 2-3 раза в сутки (при использовании высоких доз);
- 2) одократное введение суточной дозы (снижается риск нефротоксического действия).

Доза рассчитывается на 1 кг веса больного.

1.3.7. Макролиды

В зависимости от числа атомов углерода, составляющих лактонное кольцо, все макролиды подразделяются на 14-, 15-, 16-членные, а по происхождению – на природные и полусинтетические.

Природные

1. 14-членные:
 - эритромицин, олеандомицин.
2. 16-членные:
 - спирамицин;
 - джозамицин;
 - мидекамицин.

Полусинтетические

1. 14-членные:

- диритромицин;
- кларитромицин;
- рокситромицин;
- телитромицин.

2. 15-членные (азалиды):

- азитромицин.

3. 16-членные

- мидекамицина ацетат.

Особенности спектра действия

Макролиды активны в отношении внутриклеточных возбудителей, анаэробов. Полусинтетические препараты более активны (по сравнению с природными) в отношении Гр- бактерий (азитромицин более активен в отношении гемофильной палочки, действует на некоторые простейшие). Макролиды не влияют на MRSA, энтеробактерии, синегнойную палочку, акинетобактер. Макролиды являются препаратами выбора при микоплазменной или легионеллезной инфекции (оптимален эритромицин или препараты II поколения).

Особенности фармакокинетики. Прием пищи не влияет на всасывание телитромицина, кларитромицина, спирамицина, джозамицина, незначительно влияет на биодоступность азитромицина, рокситромицина, мидекамицина. Наибольшая степень связи с белками плазмы отмечается у рокситромицина, наименьшая – у спирамицина. Макролиды создают более высокую

концентрацию в тканях по сравнению с кровью. Препараты плохо проникают через ГЭБ, метаболизируются в печени, выводятся в основном через ЖКТ.

Особенности фармакодинамики

По сравнению с эритромицином:

- кларитромицин высокоактивен в отношении *Helicobacter pylori* и атипичной микрофлоры, обладает более высокой биодоступностью;
- азитромицин обладает максимальной активностью в отношении гемофильной палочки, энтеробактерий, создает наибольшие концентрации в тканях, обладает лучшей переносимостью;
- спирамицин активен в отношении стрептококков, устойчивых к 14- и 15-членным макролидам;
- джозамицин активен в отношении эритромицинрезистентных стрептококков и стафилококков.

1.3.8 Линкозамиды (линкосамиды)

- линкомицин;
- клиндамицин.

Особенности спектра действия

Препараты активны в отношении аэробных и анаэробных Гр⁺ кокков (кроме MRSA), фузобактерий, бактериоидов, простейших (токсоплазмы, пневмоцисты). Возможна перекрестная резистентность к макролидам.

Особенности фармакокинетики

Биодоступность клиндамицина выше (90%), чем линкомицина и не зависит от приема пищи. Препараты создают высокую концентрацию в костной ткани, легких, желчи, плохо проходят через ГЭБ. Проникают через плацентарный барьер, метаболизируются в печени, выводятся в основном через ЖКТ.

1.3.9. Фузиданы

– фузидовая кислота (фузидина натриевая соль).

Особенности спектра действия

Фузидин высокоактивен в отношении стафилококков (включая MRSA), активен в отношении Гр⁺ кокков, в меньшей степени – Гр⁻ кокков, анаэробов (клостридии)

Особенности фармакокинетики

Биодоступность фузидина составляет около 90%. Препарат распределяется во многих органах, метаболизируется в печени, выводится через ЖКТ, плохо проникает через ГЭБ (но при абцессе мозга – накапливается в гное).

1.3.10. Тетрациклины

1. Природные тетрациклины:

- тетрациклин;
- окситетрациклин;
- хлортетрациклин.

2. Полусинтетические тетрациклины:

- морфоциклин;
- ролитетрациклин;

- доксициклин;
- метациклин;
- миноциклин.

Особенности фармакокинетики

Тетрациклин хорошо всасывается в ЖКТ, прием пищи снижает его биодоступность, выводится через почки. Доксициклин более липофилен и создает более высокую концентрацию в тканях, чем тетрациклин, биодоступность доксициклина не зависит от приема пищи, препарат выводится через почки и ЖКТ. Доксициклин характеризуется несколько более высокой антистафилококковой активностью.

Тетрациклины являются препаратами выбора при хламидийной и режкитсиозной инфекции, в других случаях не являются препаратами первого ряда. Для быстрого достижения высокой концентрации в организме (чаще при тяжелых инфекциях) используют тетрациклины для парентерального введения (морфоциклин). Для приема внутрь оптимальны препараты с кратностью приема 1-2 раза в сутки (доксициклин и др.).

1.3.11. Хинолоны

Таблица 10

Классификация хинолонов

Нефторированные I поколение	Фторированные		
	Стандартные (старые) II поколение	Антипневмококковые (новые)	
		III поколение	IV поколение
оксолиниевая кислота налидиксовая кислота пипемидовая кислота	норфлоксацин офлоксацин пемфлоксацин ципрофлоксацин лемефлоксацин	левофлоксацин спарфлоксацин	моксифлоксацин гемифлоксацин

Особенности спектра действия

Нефторированные хинолоны оказывают влияние на Грам-бактерии (пипемидовая и оксолиниевая кислоты активны в отношении некоторых видов стафилококка), используется в основном для терапии инфекций мочевыводящих путей (в качестве препаратов второго ряда).

Фторхинолоны активны в отношении внутриклеточных возбудителей, ряда грамотрицательных и грамположительных бактерий, малоактивны в отношении энтерококков, анаэробов, *Helicobacter pylori*.

Фторхинолоны III (левофлоксацин, спарфлоксацин) и, особенно, IV (моксифлоксацин, гемифлоксацин) поколения высокоактивны в отношении пневмококков, внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp. и др.), анаэробных бактерий. При этом не уменьшается их активность в отношении грамотрицательных бактерий. Важным свойством этих препаратов является активность в отношении ряда бактерий, устойчивых к фторхинолонам II поколения.

Особенности фармакокинетики

Налидиксовая и оксолиниевая кислоты подвергаются метаболизму, пипемидовая кислота выводится в неизменном виде.

Прием пищи не влияет на биодоступность фторхинолонов. Через ГЭБ хорошо проникают ципро-, офло-, пефлоксацин. Норфлоксацин является уроантисептиком. В наибольшей степени метаболизируется пефлоксацин, в минимальной – офло- и ломефлоксацин.

Фторхинолоны характеризуются:

- высокой биодоступностью и активным проникновением в ткани;
- возможностью принимать препараты 1-2 раза в день;
- преимущественной экскрецией через почки и созданием в мочевыводящей системе высокой концентрации (норфлоксацин).

1.3.12. Анзамицины

- рифампицин.

Особенности спектра действия

Препарат обладает широким спектром действия, включающим MRSA, микобактерии туберкулеза, атипичные микроорганизмы, некоторые анаэробы (клостридин, бактероиды).

Особенности фармакокинетики

Рифампицин хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность снижается при приеме пищи, метаболизируется в печени с образованием активного метаболита, выводится через почки и ЖКТ. Распределяется во многих органах, проникает внутрь клеток, проходит через плацентарный барьер, при туберкулезном менингите создает высокую концентрацию в спинномозговой жидкости. Фармакокинетические показатели более стабильны при однократном приеме суточной дозы.

Особенности фармакодинамики

Рифампицин показан при тяжелой стафилококковой инфекции, туберкулезе, заболеваниях, вызванных атипичной микрофлорой.

1.3.13. Полимиксины

– полимиксин В.

Особенности спектра действия

Препараты активны в отношении Гр- микроорганизмов, в меньшей степени – некоторых анаэробов (фузобактерии, бактероиды), не активны в отношении Гр- кокков, протей.

Особенности фармакокинетики

Полимиксин В не всасывается в ЖКТ (вводится внутривенно), плохо проникает через гистогематические барьеры, не метаболизируется, выводится через почки в неизменном виде. Полимиксин М назначается внутрь при кишечных инфекциях, полностью выводится через ЖКТ.

Полимиксины – препараты резерва при тяжелой Гр- инфекции, резистентной к другим антибиотикам.

1.3.14. Гликопептиды

– ванкомицин;

– тейкопланин.

Особенности спектра действия

Препараты подавляют аэробные и анаэробные Гр+ микроорганизмы (включая MRSA).

Особенности фармакокинетики

Препараты не всасываются в ЖКТ (вводятся парантерально), не метаболизируются, выводятся через почки в неизменном виде.

Особенности фармакодинамики

Ванкомицин – препарат выбора при инфекциях, вызванных MRSA, пенициллин- и аминогликозидрезистентными энтерококками. Тейкопланин по сравнению с ванкомицином более активен в отношении MRSA и энтерококков, в т.ч. ванкомицинрезистентных штаммов.

1.3.15. Оксазолидиноны

Представитель данного класса – линезолид обладает бактерицидным действием на аэробные и анаэробные Гр+ микроорганизмы (в том числе MRSA, ванкомицинрезистентные штаммы энтерококка), включая устойчивые к пенициллину, цефтриаксону, клиндамицину, тетрациклину, хлорамфениколу.

Особенности фармакокинетики

Биодоступность линезолида составляет почти 100%, не зависит от приема пищи, хорошо распределяется во многих тканях, метаболизируется в печени, выводится в основном с мочой в неактивном состоянии.

Основная область применения линезолида – инфекции, вызванные мультирезистентными Гр+ бактериями, прежде всего стафилококками и энтерококками.

1.3.16 Циклические липопептиды

– даптомицин.

Препарат характеризуется бактерицидным действием в отношении широкого спектра Грам(+) возбудителей, включая MRSA, *S. aureus* с промежуточной чувствительностью к

ванкомицину, ванкомицинорезистентный *S. aureus* и ванкомицинорезистентные энтерококки.

1.4.17. Производные нитроимидазола

- метронидазол (I поколение);
- тинидазол (II поколение);
- орнидазол (II поколение).

Особенности спектра действия

Препараты активны в отношении Гр⁺ и Гр⁻ анаэробов (бактероиды, кокки, фузобактерии, клостридии), некоторых простейших (трихомонад, лямблий, амёб, балантидий), *Helicobacter pylori*, малоактивны в отношении аэробных бактерий (стафилококки, энтеробактерии).

Особенности фармакокинетики

Биодоступность препаратов составляет около 80%, не зависит от приема пищи, метаболизм осуществляется в печени, выведение через почки (80%) и ЖКТ (20%). Препараты хорошо проникают через гистогематические барьеры.

Особенности фармакодинамики

Препараты II поколения обладают большей длительностью действия и лучшей переносимостью по сравнению с метронидазолом. Тинидазол и метронидазол используются для эрадикации *Helicobacter pylori*.

1.3.18. Фениколы

– хлорамфеникол.

Особенности фармакокинетики

Препарат обладает высокой биодоступностью, не зависящей от приема пищи, метаболизируется в печени, выводится через почки. Хорошо проникает через гистогематические барьеры, создает высокую концентрацию в тканях (мозг, бронхи, синовиальная жидкость).

Особенности фармакодинамики

Может служить препаратом II ряда для лечения менингита, сальмонеллеза, риккетсиоза.

1.3.19. Препараты различных групп

– ристомицин.

Препарат оказывает бактерицидное действие на Гр+ кокки, включая MRSA и энтерококки. Вводится в/в. Создает высокую концентрацию в легочной ткани, мочевыводящих путях, проникает через ГЭБ;

– фосфомицин.

Обладает бактерицидным действием на Гр- микроорганизмы, некоторые стафилококки. Препарат не подвергается метаболизму, выводится через почки. Применяется для лечения мочевыводящих путей.

ГЛАВА 2. ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Таблица 11

Клиническая классификация заболеваний (микозов), вызываемых грибами

Возбудители микозов	Названия грибов	Вызываемые болезни
Возбудители поверхностных микозов (кератомикозов)	<i>Malassezia furfur</i>	Пестрый лишай
	<i>Exophiala werneckii</i>	Черный лишай
	<i>Piedraia hortae</i>	Черная пьедра
	<i>Trichosporon beigeli</i>	Белая пьедра
Возбудители эпидермофитии (дерматомикозов)	Антропофильные дерматофиты: <i>Epidermophyton floccosum</i>	Эпидермофития
	<i>Microsporum audouinii</i> , <i>Microsporum ferrugineum</i>	Микроспория
	<i>Trichophyton tonsurans</i> , <i>Trichophyton violaceum</i>	Трихофития
	<i>Trichophyton mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	Эпидермофития стоп, ногтей
	<i>Trichophyton rubrum</i>	Руброфития
	<i>Trichophyton schoenleinii</i>	Фавус
	Зоофильные дерматофиты: <i>Microsporum canis</i> , <i>M. gallinae</i>	Микроспория
	<i>Trichophyton verrucosum</i> , <i>T. mentagrophytes</i>	Трихофития
	Геофильные дерматофиты: <i>Microsporum cookei</i> , <i>M. gypseum</i> , <i>M. nanum</i> , <i>M. fulvum</i>	Микроспория
	Возбудители подкожных, или субкутанных, микозов	<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>Fonsecaea compacta</i> , <i>Fonsecaea pedrosoi</i> , <i>Phialophora verrucosa</i> , <i>Cladophialophora carrionii</i> , <i>Exophiala jeanselmei</i> , <i>Rhinosporidium seeberi</i>		Хромобластомикоз
Виды родов: <i>Exophiala</i> , <i>Phialophora</i> , <i>Wangiella</i> , <i>Bipolaris</i> , <i>Exserohilum</i> , <i>Cladophialophora</i> , <i>Phaeoannellomyces</i> ,		Феогифомикоз
<i>Aureobasidium</i> , <i>Cladosporium</i> , <i>Curvularia</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Phoma</i> <i>Pseudallescheria boydii</i> , <i>Madurella</i> <i>grisea</i> , <i>Phialophora cryanescens</i>		Мицетомы
Возбудители системных, или глубоких, микозов	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Гистоплазмоз
	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Бластомикоз
	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Паракокцидиоидомикоз
	<i>Coccidioides immitis</i>	Кокцидиоидомикоз
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Криптококкоз
Возбудители оппортунистических микозов	<i>Candida</i> spp.	Кандидоз
	<i>Mucor</i> spp., <i>Rhizopus</i> spp.	Зигомикоз
	<i>Aspergillus</i> spp.	Аспергиллез
	<i>Penicillium</i> spp.	Пенициллез

	Fusarium spp.	Фузариоз
	Pneumocystis carinii	Пневмония
Возбудители микотоксикозов	Fusarium spp., Aspergillus spp., Penicillium spp. и др.	Микотоксикоз
Неклассифицированные грибы	Loboa lobo	Лобомикоз
	Rhinosporidium seeberi	Риноспоридиоз

Таблица 12

Основные группы препаратов

Группы препаратов	Полиены	Азолы	Аллиламины	Препараты разных групп
для местного применения	нистатин леворин	клотримазол миконазол эконазол	нафтифин	циклопирокс
для системного применения	амфотерицин В амфоглюкамин	кетоконазол флуконазол итраконазол	тербинафин	гризеофульвин

Таблица 13

Спектр действия противогрибковых средств

Препараты	Дрожжеподобные грибы (Candida)	Дерматофиты (трихофития, микроспория и др.)	Плесневые грибы (аспергилез, криптококкоз и др.)
нистатин леворин	+		
амфотерицин В амфоглюкамин микогептин	+		+
имидазолы, тиазолы, тербинафин	+	+	+
гризеофульвин		+	

Особенности спектра действия

Нистатин, леворин оказывает влияние также на амёбы, лейшмании. Клотримазол подавляет также стрептококки, стафилококки, трихомонады.

Особенности фармакокинетики

Препараты плохо всасывающиеся (нистатин, леворин, клотримазол) оказывают местное действие (на пути введения). Препараты с системным действием обладают умеренной степенью всасывания, подвергаются метаболизму в печени, выводятся преимущественно через почки. Препараты III поколения обладают высокой (более 80%) биодоступностью, степень связи с белками плазмы более 90%, интенсивно метаболизируются в печени, выводятся в основном через почки, создают высокую концентрацию во многих органах.

Гризеофульвин, тербинафин создают наибольшую концентрацию в коже, волосяных фолликулах, ногтевых пластинках.

Флуконазол хорошо проникает через ГЭБ, наименее токсичен по сравнению с другими препаратами.

Кетоконазол – препарат выбора при тяжелых резистентных микозах, грибковом сепсисе, менингите.

Миконазол – альтернатива амфотерицину В (при непереносимости последнего).

ГЛАВА 3. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

В различных руководствах и рекомендациях, посвященных терапии ОРВИ и гриппа, в качестве основных и возможных к использованию препаратов упоминаются:

- Ингибиторы вирусной нейраминидазы (только для лечения гриппа серотипов «А» и «В») – осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки 5 дней, при тяжелом течении 300 мг/сут; занамивир по 2 ингаляции 2 раза в сутки 5 дней.

- Препараты интерферонов – интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b (в препаратах «Виферон», «Гриппферон» и др.).

- Индукторы интерферонов (широкого спектра действия) – например, тилорон.

- Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты («Ингавирин» 90 мг по 1 капсуле 1 раз в день в течение 7 дней (противопоказано беременным и больным до 18 лет).

- Антитела к гамма-интерферону человека аффинно очищенные («Эргоферон» 8 таблеток в течение первых суток: по 1 таблетке каждые 30 минут в первые 2 часа, затем по 1 таблетке 3 раза через равные промежутки времени. Со вторых суток до полного выздоровления – по 1 таблетке 3 раза в день).

- Уминофеновир (200 мг 4 раза в день в течение 5 дней).

- Кагоцел (12 мг по 2 таблетки 3 раза в день первые 2 дня, затем по 1 таблетке 3 раза в день (противопоказан беременным и кормящим грудью женщинам)).

- Экзогенные интерфероны - капли в нос, спрей интраназальный.

- Противогерпетические и противоцитомегаловирусные препараты: ацикловир, фамцикловир, ганцикловир.

Ингибиторы М-2 каналов – амантадин и римантадин – не рекомендуются к применению в связи с тем, что большинство штаммов вируса гриппа А стали резистентными к этой группе препаратов.

ГЛАВА 4. АНТИИНФЕКЦИОННЫЕ СРЕДСТВА **РАЗНЫХ ГРУПП**

4.1. Сульфаниламиды

I. Препараты, хорошо всасывающиеся в ЖКТ:

1. Препараты короткого действия:

- стрептоцид;
- норсульфазол;
- этазол;
- сульфацил-натрий;
- сульфадимезин.

2. Препараты средней продолжительности действия:

- сульфазин;
- сульфаметоксазол;

3. Препараты длительного действия:

- сульфапиридазин;
- сульфадиметоксин;
- сульфамонометоксин.

4. Препараты сверхдлительного действия:

- сульфален.

II. Препараты, плохо всасывающиеся в ЖКТ:

1. Короткого действия:

- фталазол;
- сульгин.

2. Длительного действия:

- фтазин.

III. Комбинированные препараты:

– ко-тримоксазол = сульфаметоксазол + триметоприм.

Особенности фармакокинетики

Большинство препаратов обладают высокой степенью всасывания (более 70%), метаболизируются в печени, выводятся в основном через почки (около 50% в неизменном виде). Проникают через гистогематические барьеры.

Ко-тримоксазол – препарат с широким спектром бактерицидного действия (включая некоторые виды MRSA). К нему устойчивы энтерококки, синегнойная палочка, гонококки, анаэробы. Биодоступность препарата более 90%, частично метаболизируется в печени, выводится в основном через почки. Проникает через ГЭБ.

Таблица 14

Схемы дозирования некоторых сульфаниламидов

Препарат	Дозировка
сульфаниламиды короткого действия	по 1 г 4-6 раз в день (курс до 20-24 дней)
сульфаниламиды длительного действия	1-й день: 1-2 г 1 раз в день, затем по 0,5-1 г 1 раз в день (курс до 8-10 дней)
сульфаниламиды сверхдлительного действия	1 схема: 1-й день – 1 г, затем 0,2 г/сут в течение 5 дней 2 схема: 2 г однократно
ко-тримоксазол	по 1-2 таб. 2 раза в день

4.2. Нитрофураны

- фурациллин;
- фуразолидон;

- нитрофурантоин (фурадонин);
- фуразидин (фурагин);
- нифуроксазид.

Особенности спектра действия

Препараты с широким спектром действия, включающим также некоторые анаэробы, простейшие, грибы *Candida*.

Особенности фармакокинетики

Фурадонин и фурагин хорошо всасываются в ЖКТ и выводятся через почки, создавая в них терапевтическую концентрацию. Фуразолидон хуже всасывается в кишечнике, элиминируется в основном через ЖКТ. Фурагин обладает кумулятивным эффектом, что позволяет назначать его 2 раза в сутки.

4.3. Оксихинолины

Нитроксолин активен в отношении Гр- флоры, грибов рода *Candida*, некоторых простейших. Препарат хорошо всасывается в ЖКТ (около 50%), не подвергается метаболизму, плохо проникает в ткани организма, выводится через почки в неизменном виде, где создает терапевтическую концентрацию.

Таблица 15

Средние разовые и суточные дозы некоторых антибактериальных средств

Препарат	Дозировка
нитрофурантоин	0,1 г х 3-4 раза в день
нитроксолин	0,1 г х 4 раза в день
налидиксовая кислота	0,5 г (1 г) х 4 раза в день

ГЛАВА 5. АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, НЕ ОБЛАДАЮЩИЕ ИЗБИРАТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Показания:

Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области (стоматит, гингивит, хейлит, пульпит, периодонтит, парадонтит, периостит, остеомиелит).

Препараты йода пролонгированного действия:

Йодинол (йод + поливиниловый спирт) 1% раствор для наружного применения.

Повидон-йод, йодовидон (йод + поливинилпирролидон) 1% раствор для наружного применения.

Хлоргексидин

0,5% водно-спиртовой раствор для обработки операционного поля и рук хирурга;

0,06% для слизистых оболочек;

0,02% для полоскания рта.

Себидин – таблетки для рассасывания

Гибискраб – 4% р-р для наружного применения.

Цитеал (комбинированный препарат) – для наружного применения.

Сангвиритрин

0,2% спиртовой р-р для аппликаций;

1% водный р-р для полосканий;

1% линимент.

Мирамистин

0,01% р-р для наружного применения.

Препараты эвкалипта

Хлорофиллипт (содержащий хлорофиллы);

1% спиртовой р-р для наружного применения;

2% масляный р-р для обработки слизистых оболочек.

Рациональные сочетания некоторых антибактериальных средств

№	Группы антибактериальных средств	Пенициллины	Цефалоспорины	Монобактамы	Карбапенемы	Макролиды	Аминогликозиды	Фторхинолоны	Анзамицины	Гликопептиды	Линкосамиды	Нитроимидазолы	Ко-тримоксазол
1	Пенициллины						+	+					+
2	Цефалоспорины					+	+	+					+
3	Монобактамы					+	+						
4	Карбапенемы					+							+
5	Макролиды		+	+	+								
6	Аминогликозиды	+	+	+		+							+
7	Фторхинолоны	+	+			+	+						+
8	Анзамицины					+							
9	Гликопептиды						+	+	+				
10	Линкосамиды	+ ¹	+ ²	+			+	+	+				
11	Нитроимидазолы		+					+					
12	Ко-тримоксазол	+	+		+		+	+					

Примечание. 1 – при анаэробной инфекции, 2 – в сочетании с антисинегнойными цефалоспорины.

Наиболее частые нежелательные лекарственные реакции антибактериальных средств

Группы антибиотиков	Аллергические реакции	Желудочно-кишечные расстройства	Гепатотоксичность	Нефротоксичность	Гематотоксичность	Нейро(ото)-токсичность	Местное раздражающее действие	Изменение биохимических показателей крови	Миалгии, артралгии	Кардиотоксичность
Пенициллины	+	+	+		+	+	+			
Цефалоспорины	±	+	+		+	+	+			
Монобактамы	±	+	±			±	±	+		
Карбапенемы	±	+	±			+	±	+		
Аминогликозиды				+		+	+			
Макролиды	+	+	+			+				±
Линкосамиды	+	+			+					
Фузиданы	+	+	+							
Тетрациклины	+	+	+	±		+				
Фторхинолоны	+	+		+		+			+	
Гликопептиды	+	+	+	+	+	+				
Полимиксины				+		+				
Хлорамфеникол		+			+	+				+
Анзамицины	+	+	+	+	+					
Нитроимидазолы	+	+			+	+	+			
Ристомицин			+	+	+	+				
Фосфомицин	+					+				
Нитроксолин	+	+				+		+		
Нитрофураны	+	+	+		+	+				
Сульфаниламиды	+	+	+	+	+					
Противогрибковые препараты	+	+	+	+						
Противовирусные средства	+	+	+	+	+	+				

Примечание. + характерное побочное действие, ± возможное побочное действие.

ГЛАВА 6. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ АНТИИНФЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Основные направления лечения инфекционного процесса

- 1) противоинокционные лекарственные средства;
- 2) улучшение функции пораженного органа;
- 3) дезинтоксикационная терапия;
- 4) повышение сопротивляемости организма;
- 5) симптоматическая терапия.

Выбор антибактериального препарата

- исходя из известного возбудителя (идентификация);
- исходя из наиболее вероятного возбудителя.

Аксиомы антибактериальной терапии

- Показанием к назначению антибактериальных средств является документированная бактериальная инфекция.
- Антибактериальные средства не следует назначать в качестве жаропонижающих, диагностических, противокашлевых средств.
- Вирусные инфекции не требуют антибактериальной терапии.
- Выбор оптимального препарата с учетом минимального уровня устойчивости в регионе.
- Принцип минимальной достаточности.

К факторам риска внебольничных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными возбудителями, относят:

- прием антибиотиков в течение предшествующих 3 месяцев;
- госпитализацию в течение предшествующих 3 месяцев;

- пребывание в домах длительного ухода;
- дети младшего возраста, посещающие дошкольные учреждения;
- лечение в дневных стационарах поликлиник;
- выраженная коморбидная патология;
- проведение гемодиализа.

Показания для назначения антимикотиков

Риск развития инвазивного микоза на фоне применения АМП у пациентов без специфических факторов риска (нейтропении на фоне применения цитостатиков, трансплантации кроветворных стволовых клеток, трансплантации печени и пр.) отсутствует, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется.

Средства «сопровождения» антибактериальной терапии

К средствам, не обладающим антимикробными свойствами, но обычно рекомендуемым к применению вместе с антибактериальными препаратами или после курса антибиотикотерапии, относятся пробиотики. Доказательная база эффективности этих лекарственных препаратов по профилактике антибиотикоассоциированной диареи или колита противоречива.

Снижение риска антибиотикоассоциированной диареи документировано только для единичных пробиотических микроорганизмов (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus*).

Некоторые лекарственные средства (в основном различные энзимы – панкреатин, трипсин, липаза, амилаза – с добавлением

папаина, бромелаина, рутозида), не обладающие антимикробной активностью и не относящиеся к пробиотикам, позиционируются как препараты, помогающие антибиотикам реализовать их антимикробное действие, улучшающие доставку антибиотика к очагу инфекции.

Нет теоретической или клинической доказательной базы для этих утверждений, безопасность этих препаратов не исследована, применение таких лекарственных средств с указанной целью не рекомендуется и ведет только к полипрагмазии.

В последние годы в медицинской практике появились антибиотики, в состав которых входит пребиотик лактулоза. В настоящее время не существует качественной доказательной базы клинического преимущества этих антибиотиков, кроме определенных теоретических предпосылок. Доза лактулозы в лекарственной форме с антибиотиком намного ниже терапевтической и вряд ли следует ожидать какого-либо терапевтического эффекта ее применения.

Общая концепция эффективной антибактериальной терапии:

- обоснованность назначения антибактериальных средств;
- выбор оптимальных классов и конкретных антибактериальных препаратов для определенной клинической ситуации (с учетом фармакологических, микробиологических параметров);
- адекватность схемы (дозы, длительность терапии) лечения;
- наличие доказательной базы у используемых препаратов.

ГЛАВА 7. ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ ДЫХАНИЯ

Перечень микроорганизмов, являющихся наиболее частыми возбудителями заболеваний бронхолегочной системы

Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae) – пневмококк (Гр+), вызывает внебольничную пневмонию в 30% и более случаев.

Haemophilus influenzae (H. influenzae) – гемофильная палочка (Гр-), палочка Афанасьева – Пфейфера. Является возбудителем у больных с ХОБЛ, курильщиков. Обуславливает 7-16% случаев внебольничной пневмонии. Нередко является причиной госпитальной пневмонии.

Mycoplasma pneumoniae (M. pneumoniae) – внутриклеточный патоген, обуславливает развитие внебольничной пневмонии до 20-30% больных.

Chlamydia pneumoniae (C. pneumoniae) – внутриклеточный (Гр-) патоген, обуславливает до 10% случаев внебольничной пневмонии.

Legionella pneumophila (L. pneumophila) – внутриклеточный (Гр-) патоген, обуславливает развитие пневмонии в 2-10% случаев.

Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae) – клебсиелла, палочка фридлендера (Гр-), вызывает внебольничную пневмонию у 3-8% больных. Чаще участвует в развитии госпитальной пневмонии.

Escherichia coli (E. coli) – кишечная палочка, (Гр-) является причиной внебольничной пневмонии у 1-5% больных, как правило имеющих сопутствующую патологию (сахарный диабет, ХПН, сердечная недостаточность, печеночная недостаточность и др.).

Staphylococcus aureus (S. aureus) – золотистый стафилококк, в качестве основного возбудителя встречается у пожилых лиц, наркоманов, пациентов, находящихся на гемодиализе (в 1-5% случаев). Часто развивается деструкция легочной ткани. Чаще вызывает госпитальную пневмонию.

Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) – синегнойная палочка (Гр-), чаще вызывает госпитальную пневмонию.

Moraxella catarrhalis (M. catarrhalis) – коккобацилла (Гр-), вызывает пневмонию чаще у лиц с ХОБЛ (в 1-5% случаев).

Анаэробная флора: Гр+ (Peptostreptococcus), Гр- (Fusobacterium, Bacteroides и др.), имеет наибольшее значение у больных с аспирационной и госпитальной пневмонией.

Acinetobacter spp – неферментирующий Гр- микроорганизм, вызывающий госпитальную пневмонию.

7.1. Пневмонии

Классификация пневмоний

- I. Этиологические группы пневмоний.
- II. Эпидемиологические и клинико-патогенетические варианты пневмоний:
 1. Внегоспитальная (внебольничная, домашняя, амбулаторная) пневмония.
 2. Госпитальная (нозокомиальная, внутрибольничная) пневмония.
 3. Аспирационные пневмонии.
 4. Пневмонии у лиц с тяжелым нарушением иммунитета.
- III. Локализация и протяженность пневмонии.
- IV. Степень тяжести пневмонии.

V. Осложнения (легочные и внелегочные).

VI. Фаза заболевания (разгар, разрешение, реконвалесценция, затяжное течение).

Примечание: в ряде случаев целесообразно выделять атипичные пневмонии, которые вызываются внутриклеточными патогенами – микоплазмами, хламидиями, легионеллами.

7.1.1. Внебольничная пневмония (ВП)

По данным официальной статистики, заболеваемость ВП в Российской Федерации в 2017 г. составила 412,3, смертность – 17,3 на 100 тыс. населения. При этом на долю пневмоний в структуре смертности от болезней органов дыхания приходилось 41,5%.

В новых рекомендациях предлагается дифференцированный подход к использованию известных прогностических шкал CURB/CRB-65 и PORT (Pneumonia Outcomes Research Team) у взрослых с ВП. Для амбулаторных пациентов при определении показаний к госпитализации рекомендуется более простая шкала CURB/CRB-65; в приемном отделении стационара по усмотрению врача может применяться как CURB/CRB-65, так и PORT. Прогноз является неблагоприятным при наличии ≥ 3 баллов по шкале CURB/CRB-65 или принадлежности к классу риска V по индексу тяжести пневмонии PSI/шкале PORT.

Таблица 18

Шкала CURB/CRB-65

Балльная оценка степени риска		
Критерий		Оценка в баллах
Confusion	Нарушение сознания	1
Urea	Уровень азота мочевины крови >7 ммоль/л	1
Respiratory rate	Частота дыхания ≥ 30 /мин	1
Blood pressure	Систолическое АД <90 мм.рт.ст. или диастолическое АД <60 мм.рт.ст.	1
Age ≥ 65	Возраст ≥ 65 лет	1

**Оценка прогноза и выбор места лечения больных ВП
(Lim W.S. et al., 2003)**

Сумма баллов по шкале CURB	Группа риска	30-дневная летальность, %	Место лечения
0-1	1	1.5	Преимущественно амбулаторно
2	2	9.2	Амбулаторно под тщательным контролем или непродолжительная госпитализация
≥ 3	3	22	Неотложная госпитализация (при 4-5 баллах – в ОРИТ)

Для выявления тяжелой ВП и определения показаний к неотложной госпитализации в ОРИТ одинаково информативными являются “большие” и “малые” критерии Американского торакального общества / Американского общества инфекционных болезней и шкала SMART-COP (S – systolic blood pressure (систолическое артериальное давление), M – multilobar chest radiography involvement (мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме ОГП), A – albumin level (уровень альбумина в плазме крови), R – respiratory rate (частота дыхания), T – tachycardia (тахикардия), C – confusion (спутанность сознания), O – oxygenation (оксигенация), P – pH).

Таблица 20

Этиология внебольничной пневмонии

Возбудитель	Частота (%)
S. pneumoniae	30-50
M. pneumoniae, C. pneumoniae	20-30
Haemophilus influenzae	3-13
K. pneumoniae, другие грамотрицательные энтеробактерии	1-8
Staphylococcus aureus	1-3
Респираторные вирусы	10-20
Смешанная флора	10-30
Возбудитель не установлен	до 50

Примечание. Конкретная частота возбудителей зависит также от клинико-эпидемиологических характеристик.

Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии [6]

Категория	Препараты выбора	Альтернативные средства
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний*, не принимавших за последние 3 мес. АМП ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска**	Амоксициллин внутри	Макролид*** внутри
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями* и/или принимавших за последние 3 мес. АМП ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска**	Амоксициллин/ клавуланат или другой ИЗП внутри	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин), или цефалоспорины III поколения (цефдиторен) внутри
Нетяжелая ВП у госпитализированных пациентов без сопутствующих заболеваний*, не принимавших за последние 3 мес. АМП ≥ 2 дней и не имеющих других факторов риска**	Амоксициллин/ клавуланат и другие ИЗП**** в/в, в/м или ампициллин в/в, в/м	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
Нетяжелая ВП у госпитализированных пациентов с сопутствующими заболеваниями* и/или принимавших за последние 3 мес. АМП ≥ 2 дней и/или имеющих другие факторы риска**	Амоксициллин/клавуланат и другие ИЗП**** в/в, в/м, или цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в/в, в/м, или РХ (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в, или цефтаролин [#] в/в, или эртапенем ^{##} в/в, в/м	

Примечания. * Хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение.

** К факторам риска инфицирования редкими возбудителями и/или ПРВ относятся пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, госпитализации по любому поводу на срок ≥ 2 сут в предшествующие 90 дней, внутривенная терапия, проведение сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней.

*** В районах с высоким ($>25\%$) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам (определяется по эритромицину) следует рассмотреть возможность применения РХ. Необходимо отдавать предпочтение наиболее хорошо изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин); при известной или предполагаемой микоплазменной этиологии в районах с высоким ($>25\%$) уровнем устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения РХ или доксициклина.

*****ИЗП – ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам).*

#Предпочтителен при высокой распространенности пенициллинорезистентных пневмококков в регионе или наличии индивидуальных факторов риска инфицирования пенициллино-резистентными пневмококками.

##Использовать по ограниченным показаниям: пребывание в учреждениях длительного ухода, наличие факторов риска аспирации, пожилой и старческий возраст с множественной сопутствующей патологией.

У госпитализированных пациентов, поскольку у них подразумевается более тяжелое течение ВП, целесообразно начинать терапию с парентеральных АБ (стартовая АБТ тяжелой ВП предполагает внутривенное введение препаратов, так как этот путь доставки обеспечивает наиболее высокую и предсказуемую биодоступность, не зависящую от полноты и скорости всасывания препаратов в желудочно-кишечном тракте). В дальнейшем по мере клинической стабилизации пациента переводят на пероральный прием АБ в рамках концепции ступенчатой терапии.

Оптимальная продолжительность АБТ при ВП до настоящего времени не определена и зависит от различных факторов – возраста, сопутствующих заболеваний, наличия осложнений, скорости ответа на стартовую АБТ и др. Решение этого вопроса должно быть индивидуальным и основываться на оценке следующих критериев «достаточности» АБТ [6]:

- «стойкое снижение температуры тела $\leq 37,2^{\circ}\text{C}$ в течение не менее 48 ч;
- отсутствие интоксикационного синдрома;
- частота дыхания < 20 в 1 мин (у пациентов без хронической дыхательной недостаточности);

- отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией);
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме;
- количество лейкоцитов в крови $<10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $<80\%$, юных форм $<6\%$ ».

При таком подходе длительность применения АБ у большинства пациентов не превышает 7-10 дней.

Таблица 22

Этиологическая структура внебольничной пневмонии в особых клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Превалирующие возбудители
Пожилый возраст	<i>S.pneumoniae</i> Enterobacteriaceae
Эпидемия гриппа	Вирус гриппа, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
ХОБЛ/курение	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> (тяжелая ХОБЛ)
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, энтеробактерии (чаще <i>K. pneumoniae</i>)
Использование внутривенных наркотиков	<i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>S. Pneumoniae</i>
Деструкция, абсцедирование	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> Анаэробы
Бронхоэктазы, муковисцидоз	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>
Декомпенсированный СД	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , энтеробактерии
Инфекция ВИЧ	<i>P. carinii</i> Enterobacteriaceae
Подтвержденная или предполагаемая аспирация	энтеробактерии, анаэробы

Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой ВП [6]

1. «Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>* и аспирации
Цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в
2. Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>*
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в** или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II-III поколения*** в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II-III поколения*** в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в
3. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в
При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии могут назначаться оселтамивир**** внутрь или занамивир ингаляционно

Примечания:

* длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АМП

** левофлоксацин назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки

*** могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных / локальных данных чувствительности *P.aeruginosa*

**** у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать оселтамивиру»

Первоначальная оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48-72 ч после начала лечения. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, АБТ расценивается как неэффективная (необходимо пересмотреть выбранный режим АБТ).

Оптимальная продолжительность антимикробной терапии некоторых заболеваний

Диагноз	Продолжительность (дни)
Пневмония внебольничная	<p>При неосложненной внебольничной пневмонии антибактериальная терапия может быть завершена при достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 3–4 последовательных дней. При таком подходе длительность лечения обычно составляет 7–10 дней</p> <p>При микоплазменной или хламидийной этиологии внебольничной пневмонии длительность терапии составляет около 14 дней</p> <p>При легионеллезной пневмонии в среднем 21 день</p> <p>При стафилококковой – 14-21 день</p> <p>В остальных случаях длительность терапии определяется индивидуально</p>
Пневмония госпитальная	7-14
Пневмония у больных муковисцидозом	21
Абсцесс легкого	21
Бронхит: - острый бактериальный	7
- хронический (обострение)	7-10

Клинические признаки и состояния, не являющиеся показанием для продолжения антибактериальной терапии или замены антибиотика

Клинические признаки	Пояснения
Стойкий субфебрилитет (температура тела в пределах 37,0-37,5°С)	При отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неинфекционного воспаления, постинфекционной астении (вегетативной дисфункции), медикаментозной лихорадки
Сохранение остаточных изменений на рентгенограмме (инфильтрация, усиление рисунка)	Могут сохраняться в течение 1-2 месяцев после перенесенной ВП
Сухой кашель	Может сохраняться в течение 1-2 месяцев после перенесенной ВП, особенно у курильщиков, пациентов с ХОБЛ

Сохранение хрипов при аускультации	Сухие хрипы могут сохраняться в течение 3-4 недель и более после перенесенной ВП и отражать естественное течение заболевания (локальный пневмосклероз на месте фокуса воспаления)
Увеличение СОЭ	Неспецифический показатель, не является признаком бактериальной инфекции
Сохраняющаяся слабость, потливость	Проявления постинфекционной астении

При тяжелой ВП с целью профилактики на весь период ограничения двигательной активности (постельный режим) рекомендуется назначение антикоагулянтов и антисекреторных препаратов (ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы) для профилактики формирования язв.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при ВП может быть рекомендовано только с симптоматической целью для достижения жаропонижающего и анальгетического эффектов. Назначение их длительным курсом нецелесообразно.

К препаратам симптоматической терапии относятся также мукоактивные средства (N-ацетилцистеин, амброксол) в разных лекарственных формах. Основными целями мукоактивной терапии при ВП являются разжижение и стимуляция выведения мокроты. Каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах применения того или иного мукоактивного препарата при ВП, не получено.

Профилактика

Наиболее эффективными средствами вторичной профилактики ВП остаются пневмококковые и гриппозные вакцины. С целью специфической профилактики пневмококковых инфекций, в том числе пневмококковой ВП у взрослых,

рекомендуются к использованию вакцины двух типов: 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППСВ-23) и 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ-13). Иммунизация пневмококковыми вакцинами после перенесенной ВП рекомендуется пациентам с высоким риском развития пневмококковых инфекций. При этом подход к выбору типа вакцины и режима вакцинации является дифференцированным. Лица ≥ 65 лет и иммунокомпрометированные пациенты должны быть сначала однократно вакцинированы ПКВ-13, а затем (через 12 мес) ППСВ-23 с последующей ревакцинацией ППСВ-23 каждые 5 лет. У пациентов 18-64 лет, не относящихся к группе иммунокомпрометированных, целесообразной является однократная вакцинация ППСВ-23.

Введение гриппозной вакцины рекомендуется всем пациентам с высоким риском осложненного течения гриппа. Предпочтение у взрослых следует отдавать инактивированным вакцинам.

Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно, оптимальный период для проведения вакцинации в РФ – октябрь-первая половина ноября. При наличии показаний обе вакцины (пневмококковая и гриппозная) могут вводиться одновременно без увеличения частоты нежелательных реакций или снижения иммунного ответа.

7.1.2. Нозокомиальная пневмония

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония (НП) – пневмония, развивающаяся через 48 ч и более после госпитализации в стационар.

Нозокомиальный трахеобронхит, связанный с проведением ИВЛ (НТ_{ИВЛ}) (вентилятор-ассоциированный трахеобронхит), – трахеобронхит, развившийся не ранее чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.

Нозокомиальная пневмония, связанная с проведением ИВЛ (НП_{ИВЛ}), – пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.

Согласно рекомендациям принято выделять:

- раннюю НП, возникающую в течение первых 4 дней с момента госпитализации, для которой характерны возбудители, чувствительные к традиционно используемым антибактериальным препаратам (АБП);
- позднюю НП, развивающуюся не ранее пятого дня госпитализации, которая характеризуется высоким риском инфицирования полирезистентными бактериями и менее благоприятным прогнозом.

Таблица 26

Этиология нозокомиальной пневмонии (НП)

Возбудитель	Частота обнаружения, %
<i>P. aeruginosa</i>	25-35
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	25-35
<i>S. aureus</i>	15-35
Анаэробы (обычно в сочетании с грамотрицательными бактериями)	10-30
<i>H. influenzae</i>	10-20
<i>S. pneumoniae</i>	10-20

Используются следующие категории оценки: эрадикация, суперинфекция



Рис. 2. Тактика ведения пациента с подозрением на НП (включая НПивл) [30]

Препараты выбора для лечения НП известной этиологии у взрослых [30]

Возбудитель	Препараты выбора *	Альтернативные препараты *
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , другие энтеробактерии (БЛРС–)	ЦС III–IV поколения Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам ФХ	Карбапенем
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , другие энтеробактерии (БЛРС+)	карбапенем	Цефоперазон/сульбактам Пиперациллин/тазобактам Цефтазидим/авибактам
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> (Carb+)	Режимы терапии не отработаны; возможны различные комбинации карбапенемов, ингибиторозащищенных бета-лактамов, полимиксинов, тигециклина, фосфомицина	
<i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам Цефтазидим Цефепим (все +/- амикацин)	Карбапенем (меропенем, дорипенем, имипенем) Ципрофлоксацин или левофлоксацин Цефоперазон/сульбактам; полимиксин В Колистиметат натрия Цефтазидим/авибактам Цефтолозан/тазобактам
<i>Acinetobacter</i> spp.	Цефоперазон/сульбактам	Карбапенем (имипенем, меропенем, дорипенем) Ампициллин/сульбактам ± АГ Тигециклин **; Полимиксин В Колистиметат натрия ФХ ± АГ Ко-тримоксазол ***
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол ****	Тигециклин, ФХ
Метициллиночувствительный <i>S. aureus</i> (MSSA)	Оксациллин ***** или цефазолин *****	Ампициллин/сульбактам Клиндамицин Левифлоксацин Линезолид
Метициллинорезистентный <i>S. aureus</i> (MRSA)	Линезолид	Ванкомицин Телаванцин # Цефтаролин ##
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим или цефтриаксон	Левифлоксацин или моксифлоксацин
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин, или моксифлоксацин, или ципрофлоксацин	Эритромицин + рифампицин

Примечания:

* При условии чувствительности к ним выделенного возбудителя.

** На основании инструкции не показан при НП; назначение возможно при отсутствии другой альтернативы лечения (например, при множествен-

ной устойчивости, включая устойчивость к карбапенемам) и обосновано в медицинской документации решением консилиума и информированным согласием пациента. При назначении необходимо иметь в виду, что тигециклин целесообразно применять в составе комбинаций с другими антибиотиками, обладающими активностью в отношении *Acinetobacter spp.*, или с рифампицином. Целесообразно также рассмотреть вопрос об увеличении суточной дозы до 200 мг.

*** Только в комбинации и при отсутствии другой альтернативы лечения.

**** Эффективный режим дозирования не изучен; обоснованно назначение в увеличенной дозе — 15 мг/кг по триметоприму.

***** Оксациллин: внутривенно 8-12 г в сутки за 4–6 введений.

***** Цефазолин: внутривенно 6-8 г в сутки за 3–4 введения.

Противопоказан при НП с явлениями острой почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин).

На основании инструкции не показан при НП.

Таблица 28

Эмпирическая антибактериальная терапия ранней НП (≤ 4 дней) любой степени тяжести у пациентов без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями [30]

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>H. influenzae</i> • <i>S. aureus</i> • Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Klebsiella pneumonia</i> • <i>Enterobacter spp.</i> • <i>Proteus spp.</i> • <i>Serratia marcescens</i> 	<p>Ингибиторозащищенные аминопенициллины (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам),</p> <p>или</p> <p>Карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем),</p> <p>или</p> <p>Цефалоспорин III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим),</p> <p>или</p> <p>Фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин)</p>

Примечание: при риске MRSA в отделении – рассмотреть вопрос о дополнительном назначении линезолида, ванкомицина или телаванцина.

Факторы риска MRSA:

- предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация;
- антибиотики широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения);

- наличие внутрисосудистого катетера;
- назальное носительство MRSA;
- в/в наркоманы.

Таблица 29

Эмпирическая антибактериальная терапия поздней НП (≥ 5 дней) любой степени тяжести или НП у пациентов с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями [30]

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты*
<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p><i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС⁺)**</p> <p><i>Acinetobacter spp.</i>***</p> <p>MRSA****</p>	<p>Карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем), или Ингибиторозащищенный бета-лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам) плюс (при наличии факторов риска MRSA) линезолид, или Ванкомицин, или Телаванцин</p>

Примечания:

* При необходимости к любому из режимов терапии может быть присоединен фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) или амикацин с учетом локальных данных о чувствительности возбудителей.

** При наличии БЛРС–продуцирующих энтеробактерий препаратами выбора являются карбапенемы и цефоперазон/сульбактам.

*** Препаратами выбора при наличии *Acinetobacter spp.* являются цефоперазон/сульбактам или карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем).

**** Препарат выбора при MRSA – линезолид. Ванкомицин – только при невозможности назначения линезолида.

Антифунгальная терапия

Микотическая НП возникает преимущественно у иммунокомпрометированных больных. Основной возбудитель микотической НП – *Aspergillus spp.*; другие микромицеты встречаются значительно реже. *Pneumocystis jirovecii* обычно является возбудителем внебольничной пневмонии. *Candida spp.*

вызывают НП крайне редко, поражение легких возможно при гематогенной диссеминации или аспирации желудочного содержимого.

Высокий риск микотической НП у больных с длительной нейтропенией (количество нейтрофилов в периферической крови меньше 500 клеток/мм^3 на протяжении более 10 дней), при реакции «трансплантат против хозяина» и цитомегаловирусной инфекции после алло-ТКСК, после трансплантации легких, у пациентов с первичным иммунодефицитом (хроническая гранулематозная болезнь и пр.), а также при длительном (более 3 нед.) использовании системных ГКС (преднизолон более $0,3 \text{ мг/кг/сут}$) или применении иммуносупрессоров (анти-TNF, циклоспорина А и пр.).

Риск микотической НП в ОРИТ повышен при использовании системных ГКС у пациентов с ХОБЛ, респираторным дистресс-синдромом и печеночной недостаточностью, а также у больных СПИДом и тяжелой инфекцией H1N1.

У больных с длительной нейтропенией частота грибковой НП составляет 3-20%, у пациентов в ОРИТ без нейтропении – 0,33-4%. Кроме того, вспышки грибковой НП могут быть связаны с высокой концентрацией спор *Aspergillus spp.* в воздухе при поражении этими грибами системы вентиляции.

Препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза – вориконазол (IA), альтернативные – каспофунгин (IIB) и липидный комплекс амфотерицина В (IIB). Обычно начинают внутривенное применение вориконазола, при стабильном состоянии пациента возможен прием *per os*.

Оценку эффективности антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния следует проводить на 4–7-е сутки. При неэффективности начального лечения назначают вориконазол, если его не применяли ранее, а также комбинации антимикотиков с разными механизмами действия: вориконазол и эхинокандин или липидный комплекс амфотерицина В и эхинокандин (ВИ), или позаконазол (ВИ).

Применение амфотерицина В не рекомендовано в связи с недостаточной эффективностью и высокой токсичностью. Итраконазол для приема внутрь не применяют в связи с вариабельной биодоступностью. Флуконазол неактивен против большинства возбудителей, в том числе *Aspergillus spp.*, его не следует применять для лечения аспергиллеза легких.

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также завершения периода нейтропении. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 20 дней, достижения полной ремиссии — 60 дней. Однако у больных с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение.

7.2. Острый бронхит

Антибиотикотерапия не рекомендована при неосложненном ОБ, поскольку большинство ОБ имеет вирусную этиологию.

Антибиотикотерапия показана при явных признаках бактериального поражения бронхов:

- выделение гнойной мокроты;

- увеличение количества мокроты;
- возникновение или нарастание одышки;
- нарастание признаков интоксикации.

При выборе ЛС следует ориентироваться на предполагаемый этиологический фактор.

Предпочтение отдается ЛС, активным в отношении Гр(-) и атипичных микроорганизмов (микоплазмы, хламидии).

Таблица 30

Выбор препарата при остром бронхите [49]

Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Длительность терапии
<i>Вирусы</i>	Антибиотики не показаны		
<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Цефиксим 0,4 г 1 р/с Доксициклина моногидрат вн. 100 мг 2 р/с	3-5 дн.

7.3. Хроническая обструктивная болезнь легких

Типы обострений ХОБЛ

Клинические симптомы:

- Появление/усиление одышки;
- Увеличение объема мокроты;
- Увеличение ее гнойности.

Тип I Присутствуют все 3 симптома

Тип II Присутствуют 2 симптома

Тип III Один симптом + симптомы простуды, кашель, свистящее дыхание, боли в горле.

Антибактериальная терапия при обострении ХОБЛ [49]

Особенности пациентов и патологии	Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Длительность терапии, дней
Обострение ХОБЛ у пациентов ≤65 лет без сопутствующих заболеваний, менее 4 обострений в течение года, ОФВ ₁ >50%	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	5-7
Обострение ХОБЛ у пациентов >65 лет или с сопутствующими заболеваниями, более 4 обострений в течение года, и/или ОФВ ₁ <50% и >35%	Те же + <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с	Левифлоксацин вн. 0,5 г 1 р/с Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с	5-7
Обострение ХОБЛ с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> *	Те же + <i>P. aeruginosa</i>	Левифлоксацин вн. 0,75 г 1 р/с Ципрофлоксацин вн. 0,75 г 2 р/с	Госпитализация. Парентеральные антимикробные препараты с анти- синегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон/ сульбактам, цефепим, карбапенемы)	7–14

Примечание: *Бронхоэктазы; частые курсы антибиотиков (более 4 курсов в год, курсы системных ГКС; ОФВ₁ <35%).

ГЛАВА 8. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛОР-ОРГАНОВ

Антибактериальная терапия инфекций ЛОР-органов

Таблица 32

Выбор препарата при остром среднем отите [66]

«Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии	Длительность терапии
<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , реже – <i>S. pyogenes</i> , <i>B-hem.</i> <i>Streptococci (не А)</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Назначения врача общей практики (легкое и неосложненное течение) Амоксициллин* вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с Назначения ЛОР-врача (средне- тяжелое или осложненное течение) Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Цефиксим** 0,4 г 1 р/с Цефтибутен**,*** 0,4 г 1 р/с	Джозамицин**** вн. 1,0 г 2 р/с Кларитроми- цин****,***** вн. 0,5 г 2 р/с	Длительность терапии 5-7 дн.

*Примечания: * При наличии сведений о приеме β-лактамовых препаратов в предыдущие 3 месяца следует увеличить дозу амоксициллина до 3 г/сут (по 1 г – 3 раза в день);*

*** препарат выбора при неэффективности терапии амоксициллином или амоксициллином/клавуланатом, при затяжном, вялом течении среднего отита;*

**** большинство экспертов рекомендует использовать цефиксим, так как он характеризуется более высокой природной активностью против пневмококков по сравнению с цефтибутеном;*

***** при назначении макролидных антибиотиков, предпочтительный выбор за 16-членными представителями в связи с высокой резистентностью к 14- и 15-членным макролидам;*

******требуется строгое соблюдение 12-часового интервала между приемами.*

Выбор препарата при остром риносинусите [66]

Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии	Длительность терапии
<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>B-hem.</i> <i>Streptococci</i> (не A), <i>M. catarrhalis</i>	<p>Назначения врача общей практики (легкое и неосложненное течение)</p> <p>Амоксициллин* вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с</p> <p>Назначения ЛОР-врача (средне-тяжелое или осложненное течение)</p> <p>Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с</p>	<p>Цефиксим** 0,4 г 1 р/с</p> <p>Цефдиторен,*** 0,2 г 2 р/с</p>	<p>Джозамицин**** вн. 1,0 г 2 р/с</p> <p>Кларитромицин****,***** вн. 0,5 г 2 р/с</p> <p>Левифлоксацин вн. 0,75 г 1 р/с*****</p> <p>Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с*****</p>	Длительность терапии 7-10 дн.

Примечания: * При наличии сведений о приеме β -лактамов препаратов в предыдущие 3 месяца следует увеличить дозу амоксициллина до 3 г/сут (по 1 г – 3 раза в день);

** препарат выбора при неэффективности терапии амоксициллином или амоксициллин/клавуланатом;

*** высокая активность в отношении Гр+ бактерий, препарат выбора при неэффективности терапии другими β -лактамами антибиотиками, а также пациентам из группы риска с высокой вероятностью резистентности к β -лактамам *S. pneumoniae* (возраст >65 лет, нахождение в организованных коллективах, тяжелые соматические заболевания, иммуносупрессивные состояния);

**** при назначении макролидных антибиотиков, предпочтительный выбор за 16-членными представителями в связи с высокой резистентностью к 14- и 15-членным макролидам;

***** требуется строгое соблюдение 12-часового интервала между приемами;

***** препарат выбора при затяжном, рецидивирующем течении синусита, при наличии гемисинусита, пансинусита, а также при наличии изменений цитоархитектоники полости носа и невозможности их хирургической коррекции.

Таблица 34

Выбор препарата при обострении хронического синусита [66]

Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии	Длительность терапии
Полимикробная: <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , Энтеробактерии и др. + Анаэробы	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Цефиксим 0,4 г 1 р/с	Левифлоксацин вн. 0,75 г 1 р/с* Моксифлоксацин вн. 0,4 г 1 р/с*	Длительность терапии 10-14 дн.

Примечание. *Препарат выбора при наличии гемисинусита, пансинусита, а также при наличии изменений цитоархитектоники полости носа и невозможности их хирургической коррекции.

Таблица 35

Выбор препарата при остром тонзиллите [66]

Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии	Длительность терапии
<i>S. pyogenes</i>	Амоксициллин вн. 0,5 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с. Феноксиметил- пенициллин вн. 0,5 г 3 р/с	Бензатин пенициллин в/м 2,4 млн. ЕД однократно* Цефуросим аксетил вн. 0,5 г 2 р/с ** Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с ** Цефдиторен 0,2 г 2 р/с ***	Джозамицин**** вн. 1,0 г 2 р/с Кларитромицин**** вн. 0,5 г 2 р/с Клиндамицин**** вн. 0,3 г 3 р/с	Длительность терапии 10 дн.

Примечания: *Тяжелое течение стрептококкового тонзиллита;

**состояния, при которых нельзя исключить Эпштейна-Барр вирусную инфекцию (моноцитарную ангину);

***тяжелое течение тонзиллита, нельзя исключить Эпштейна-Барр вирусную инфекцию (моноцитарную ангину);

****при назначении макролидных антибиотиков, предпочтителен выбор 16-членных макролидов в связи с более высокой резистентностью к 14- и 15-членным макролидам.

**Выбор препарата при рецидивирующем
А-стрептококковом тонзиллите [66]**

Основные возбудители	Средства 1-й линии	Средства 2-й линии	Средства 3-й линии	Длительность терапии
<i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenza</i> + анаэробы, <i>M. catarrhalis</i>	Амоксициллин/ клавуланат вн. 0,625 г 3 р/с или 1,0 г 2 р/с	Цефиксим вн. 0,4 г 1 р/с Цефтибутен 0,4 г 1 р/с Цефдиторен 0,2 г 2 р/с Клиндамицин вн. 0,15 г 4 р/с	Бензатин пенициллин в/м 2,4 млн ЕД однократно	Длительность терапии 10-14 дн.

Примечание. 1-я линия: препарат, обеспечивающий высокую клиническую эффективность у большинства пациентов при минимальном влиянии на рост резистентности основных респираторных возбудителей при массовом применении в популяции и максимально безопасный для пациента. 2-я линия: препараты, активные против основных возбудителей, применяются при высокой вероятности резистентности ключевых возбудителей, при затяжных, рецидивирующих инфекциях».

ГЛАВА 9. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Современная терапия ИЭ базируется на:

- знании возбудителя заболевания и его чувствительности к антибиотикам;
- при неустановленном возбудителе ИЭ терапия проводится вслепую путем эмпирического подбора эффективного антибактериального препарата путем поочередного их назначения;
- своевременности направления на хирургическое лечение.

Общие принципы антибиотикотерапии ИЭ:

- успешное лечение ИЭ основано на эрадикации микробов антибактериальными препаратами;
- АБТ начинать сразу после взятия проб крови на посев;
- бактерицидные режимы более эффективны, чем бактериостатическая терапия;
- в/в способ введения;
- оценка эффективности АБТ осуществляется в течение 7 дней.

Основные подходы к лечению ИЭ

по Рекомендациям Европейского общества кардиологов:

- в связи с незначительным клиническим эффектом и нефротоксичностью применение аминогликозидов при стафилококковом ЭНК больше не рекомендуется. При наличии других показаний к назначению препаратов этой

группы с целью снижения нефротоксичности их следует принимать 1 раз в день;

- применение рифампицина рекомендовано у пациентов с ЭПК после 3-5-дневной АБТ, когда устранена бактериемия;

- даптомицин и фосфомицин показаны для лечения стафилококкового эндокардита, а нетилмицин – для эрадикации пенициллинчувствительного орального стрептококка и стрептококка желудочного-кишечного тракта, однако они не являются препаратами выбора в этих рекомендациях, так как доступны не во всех странах Европы;

- в данных рекомендациях акценты делаются лишь на те антибиотики, которые в клинических исследованиях доказали свою эффективность в лечении ИЭ (или бактериемии). Результаты, полученные в экспериментальных работах, в большинстве случаев во внимание не принимались;

- до сих пор используется минимальная подавляющая концентрация (МПК) Института клинических и лабораторных стандартов вместо пограничных значений Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам;

- несмотря на то что консенсус был достигнут относительно многих антимикробных препаратов, оптимальные схемы лечения стафилококкового ИЭ и эмпирической терапии до сих пор обсуждаются.

**Медикаментозная терапия ИЭ,
вызванного различными возбудителями**

Таблица 37

**Антибактериальное лечение ИЭ, вызванного оральными
стрептококками и группой S. Bovis [18, 70]**

Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (недель)	Класс рекомендаций Уровень доказанности	Комментарий
<i>Штаммы пенициллин-чувствительных (МИК ≤ 0,125 мг/л) стрептококков ротовой полости и пищеварительного тракта</i>				
Стандартное лечение: 4 недели				
Пенициллин G или	12-18 миллионов Ед. в день в/в в 4-6 введений или инфузия	4	I B	Предпочтительно у пациентов старше 65 лет или с нарушенной функцией почек или функцией VIII (вестибуло-кохлеарного) нерва. Шестинедельная терапия рекомендуется при ЭПК
Амоксициллин (ампициллин) или	100-200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	4	I B	
Цефтриаксон	2 г/день в/в или в/м один раз в день	4	I B	
Стандартное лечение: 2 недели				
Пенициллин G или	12-18 миллионов Ед. в день в/в в 4-6 введений или инфузия	2	I B	Рекомендуется только пациентам с неосложненным ЭНК с нормальной функцией почек
Амоксициллин (ампициллин) или	100-200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	2	I B	
Цефтриаксон + Гентамицин или Нетилмицин	2 г/день в/в или в/м один раз в день 3 мг/кг/день в/в или в/м в одно введение 4-5 мг/кг/день в/в в одно введение	2	I B	
У пациентов с аллергией на бета-лактамы				
Ванкомицин	30 мг/кг/день в/в в 2 дозирования	4	I C	Шестинедельная терапия рекомендуется при ЭПК

Штаммы пенициллин-резистентных (МИК 0,250-2 мг/л) стрептококков ротовой полости и пищеварительного тракта				
Пенициллин G или	24 миллиона Ед в день в/в инфузия или 4- 6 введений	4	I B	Шестинедельная терапия рекомендуется при ЭПК
Амоксициллин (ампициллин) или	200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	4	I B	
Цефтриаксон + Гентамицин	2 г/день в/в или в/м один раз в день 3 мг/кг/день в/в или в/м в одно введение	4 2	I B I B	
У пациентов с аллергией на бета-лактамы				
Ванкомицин + Гентамицин	30 мг/кг/день в/в в 2 дозирования 3 мг/кг/день в/в или в/м в одно введение	4 2	I C I C	Шестинедельная терапия рекомендуется при ЭПК

Примечание. ЭНК — эндокардит нативного клапана, ЭПК — эндокардит протеза клапана.

Таблица 38

Антибактериальное лечение ИЭ, связанного со стафилококками [18, 70]

Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (недель)	Класс рекомендаций Уровень доказанности	Комментарий
Нативные клапаны				
Метициллин-чувствительные стафилококки				
(Флу)клоксациллин или оксациллин	12 г/день в/в в 4-6 введений	4-6	I B	Добавление гентамицина не рекомендуется ввиду отсутствия клинического преимущества и повышения нефротоксич- ности
Альтернативная терапия Ко-тримоксазол + Клиндамицин	Сульфаметокса зол 4800 мг/день и триметоприм 960 мг/день (в/в в 4-6 введений) 1800 мг/день в/в в 3	1 в/в + 5 per os 4 1	II B C II B C	

Пациенты с аллергией на пенициллин либо метициллин-чувствительные стафилококки				
Ванкомицин	30-60 мг/кг/день в/в в 2-3 введения	4-6	I B	Цефалоспорины рекомендуются для пациентов с неанафилактической аллергией на пенициллин, при метициллин-чувствительном эндокардите Даптомицин лучше ванкомицина для бактериемии MssA и MrsA
Альтернативная терапия Даптомицин	10 мг/кг/день в/в однократно	4-6	IIa C	
Альтернативная терапия Ко-тримоксазол + Клиндамицин	Сульфаметоксазол 4800 мг/день и триметоприм 960 мг/день (в/в в 4-6 введений) 1800 мг/день в/в в 3 введения	1 в/в + 5 per os 1	IIb C IIb C	
Протезированные клапаны				
Метициллин-чувствительные стафилококки				
(Флу)клоксациллин или оксациллин + Рифампицин + Гентамицин	12 г/день в/в в 4-6 введений	≥6	I B	Начинать рифампицин на 3-5 дней позже ванкомицина и гентамицина было предложено рядом экспертов Гентамицин может быть назначен однократно в день для снижения нефротоксичности
	900-1200 мг в/в или per os в 2-3 введения	≥6	I B	
	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 или 2 введения	2	I B	
Пациенты с аллергией на пенициллин либо метициллин-чувствительные стафилококки				
Ванкомицин + Рифампицин + Гентамицин	30-60 мг/кг/день в/в в 2-3 введения	≥6	I B	Цефалоспорины рекомендуются для пациентов с неанафилактической аллергией на пенициллин, при метициллин-чувствительном эндокардите.
	900-1200 мг в/в или per os в 2-3 введения	≥6	I B	
	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 или 2 введения	2	I B	

				Гентамицин может быть назначен однократно в день для снижения нефротоксичности
--	--	--	--	--

Таблица 39

Антибактериальное лечение ИЭ, вызванного энтерококками [18, 70]

Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (недель)	Класс рекомендаций Уровень доказанности	Комментарий
Штаммы, чувствительные к бета-лактамам и гентамицину				
Амоксициллин +Гентамицин	200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	4-6	I B	Шестинедельная терапия рекомендуется пациентам с симптомами дольше 3 мес. или ЭПК
	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	2-6	I B	
Ампициллин +Цефтриаксон	200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	6	I B	Эта комбинация активна против <i>E. faecalis</i>
	4 г/день в/в или в/м в 2 введения	6	I B	
Ванкомицин +Гентамицин	30 мг/кг/день в/в в 2 введения	6	I C	
	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	6	I C	

Таблица 40

Терапия ИЭ естественного и протезированного клапана, вызванного группой НАСЕК [70]

Препарат	Суточная доза, путь введения	Класс рекомендаций Уровень доказанности	Длительность (недель)
Цефтриаксон или	2,0 г в сутки в/в, в/м в 1 дозе	IIa B	4
Ампициллин или	2 г в/в каждые 4 часа	IIa B	4

Ципрофлоксацин	1000 мг внутрь в сутки, или 800 мг в/в в сутки в 2 дозах	IIa B	4
----------------	--	-------	---

Таблица 41

Антибиотикотерапия ИЭ с отрицательным посевом крови [18, 70]

Патогены	Схема лечения
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин (200 мг/24 ч) + ко-тримоксазол (960 мг/12 ч) + рифампицин (300-600/24 ч) в течение 3-6 мес перорально
<i>C. burnetii</i> (возбудитель Ку-лихорадки)	Доксициклин (200 мг/24 ч) + гидроксихлорохин (200-600 мг/24 ч) в течение более 18 мес перорально
<i>Bartonella</i> spp.	Доксициклин (100 мг/12 ч) перорально в течение 4 нед + гентамицин (3 мг/24 ч) в/в в течение 2 нед
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин (500 мг/12 ч) в/в или перорально в течение \geq 6 нед или кларитромицин (500 мг/12 ч) в/в в течение 2 нед, после перорально в течение 4 нед + рифампицин (300-1200 мг/24 ч)
<i>Mycoplasma</i> spp.	Левифлоксацин (500 мг/12 ч) в/в или перорально в течение \geq 6 нед
<i>T. whipplei</i>	Доксициклин (200 мг/24 ч) + гидроксихлорохин (200-600 мг/24 ч) в течение более 18 мес перорально

Эмпирическая терапия ИЭ:

- лечение ИЭ должно быть начато незамедлительно;
- три забора крови с 30-минутным интервалом должно быть получено до начала антибиотикотерапии.

Первоначальный выбор эмпирического лечения зависит от нескольких положений:

- получал ли пациент предварительную антибактериальную терапию или нет;
- инфекция развилась на нативном или протезированном клапане;
- знание местной эпидемиологической обстановки, особенно относительно резистентности к антибиотикам и специфичных подлинных культуро-негативных возбудителей.

**Эмпирическая антибактериальная терапия раннего ИЭ
протезированного клапана, в том числе ассоциированного
с медпомощью [18, 70]**

Препарат	Суточная доза, путь введения	Класс рекомендаций Уровень доказанности	Длительность (недель)
Ванкомицин + Гентамицин + Рифампицин	30 мг/кг/день в/венно в 2 дозах 3 мг/кг/день в/в. в/м в 1 дозе 900-1200 мг в/в, внутри в 2-3 дозах	IIa C	до получения результатов посевов крови

Терапия ИЭ, вызванного грибами:

- грибы чаще всего встречаются при ЭПК и ИЭ у иммунодефицитных, ослабленных пациентов;
- преобладают *Candida* и *Aspergillus spp.*;
- лечение требует назначения комбинированной противогрибковой терапии и замены клапана;
- лечение чаще всего рекомендуется пожизненно.

**Противогрибковая терапия ИЭ, вызванного грибами рода
Candida, включает:**

- липосомальный амфотерицин В

с или без

- Флуцитозином

или

- Эхинокандин в высоких дозах

**Противогрибковая терапия ИЭ, вызванного грибами рода
Aspergillus, включает:**

- Вориконазол

с или без

- Эхинокандином и амфотерицином В.

Антибиотикопрофилактика ИЭ

Антибиотикопрофилактика должна проводиться пациентам с высоким риском ИЭ:

- пациенты с имплантированным любым видом протеза клапана, включая транскатетерный, а также если для восстановления клапана применен какой-либо материал;
- пациенты, в прошлом перенесшие ИЭ;
- пациенты с синими врожденными пороками или с пороком, для восстановления которого применены искусственные материалы в течение 6 месяцев после процедуры.

Антибиотикопрофилактика проводится при стоматологических вмешательствах:

- связанных с повреждением десны;
- краевой резекции апикальной части зуба;
- перфорации слизистой оболочки полости рта.

Таблица 43

Антибиотикопрофилактика ИЭ при стоматологических процедурах [70]

Ситуации	Антибиотик	Взрослые	Дети
Нет аллергии к пенициллину	Амоксициллин или Ампициллин или Цефтриаксон или Цефазолин или Цефалексин	2 г внутрь или в/в 1 г в/в 1 г в/в 2 г в/в	50 мг/кг в/в или внутрь 50 мг/кг в/в, 50 мг/кг в/в, 50 мг/кг в/в.
Аллергия к пенициллину ампициллину	Клиндамицин	600 мг внутрь или в/в	20 мг/кг внутрь или в/в

Антитромботическая терапия при инфекционном эндокардите

- Показания к назначению антикоагулянтов и антитромбоцитарных средств при ИЭ аналогичны таковым при других заболеваниях. Имеющаяся доказательная база, не

поддерживает инициацию антитромботической терапии как дополнительное лечение самого ИЭ.

- Тромболизис пациентам с ИЭ противопоказан, так как приводит к развитию тяжелых внутричерепных кровоизлияний, однако возможна тромбэктомия как альтернативный вариант лечения лиц с ишемическими инсультами.

- Риск развития внутричерепных кровоизлияний может повышаться у больных, которые уже находились на пероральном приеме антикоагулянтов до постановки диагноза ИЭ, особенно у пациентов с ЭПК, обусловленным воздействием золотистого стафилококка.

- Вместе с тем продолжающийся пероральный прием антикоагулянтных препаратов во время развития ИЭ может снизить риск ранних эмболий.

Хирургическое лечение

Частота хирургического лечения достигает 43,7-48,2%.

Показаниями к хирургическому лечению являются:

- сердечная недостаточность, не контролируемая медикаментозной терапией;

- неконтролируемая инфекция (включая абсцесс);

- значимая дисфункция клапана, разрыв створки или фистула;

- персистирующие вегетации более 10мм на аортальном или митральном клапанах и более 20мм на трикуспидальном клапане (ассоциированные с эмболией или дисфункцией клапана);

- новая блокада сердца;

- ИЭ протезированного клапана.

ГЛАВА 10. АНТИМИКРОБНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

10.1. Общие принципы терапии инфекций мочевыводящих путей

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) можно разделить следующим образом (рис. 3).

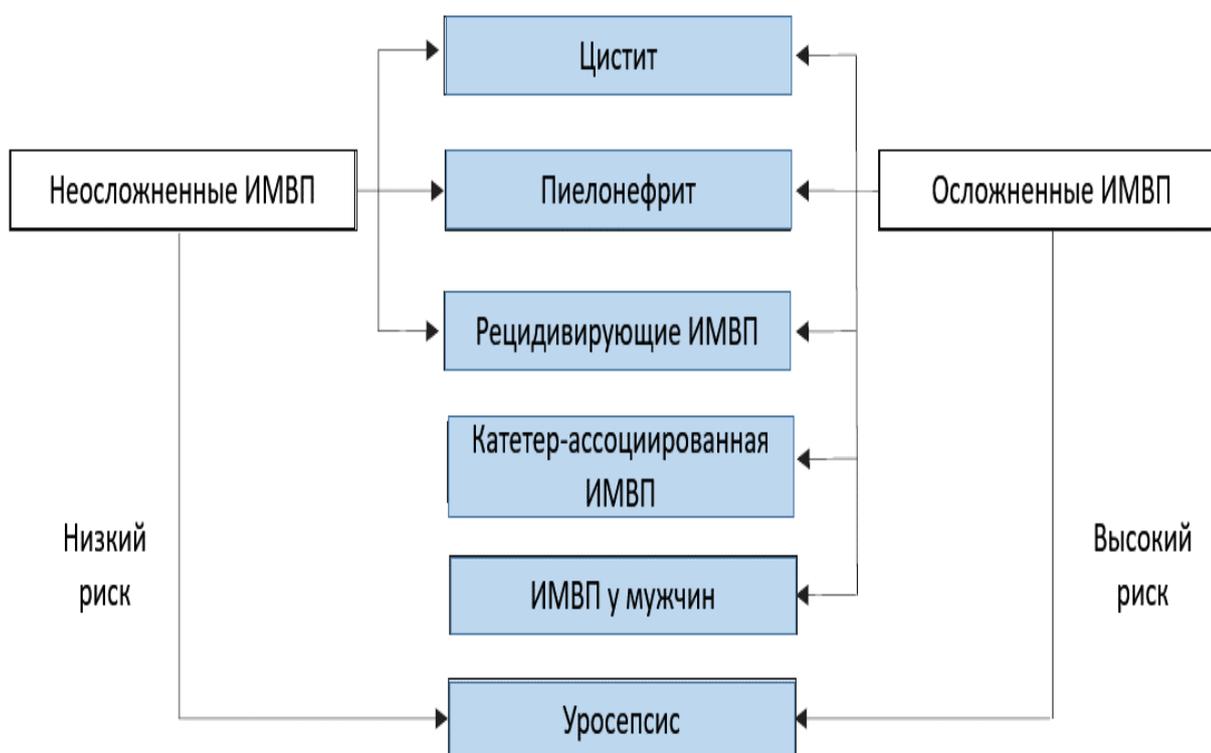


Рис. 3. Классификация инфекций мочевыводящих путей

Классификация ИМВП (EAU, 2018)

Неосложненные ИМВП	Острые, спорадические или рецидивирующие инфекции нижних (неосложненный цистит) и / или верхних (неосложненный пиелонефрит) мочевыводящих путей, ограниченные небеременными женщинами в пременопаузе без известных соответствующих анатомических и функциональных нарушений в мочевыводящих путях или сопутствующих заболеваний
Осложненные ИМВП	Все ИМВП, которые не определены как неосложненные. В более узком смысле слова означает ИМВП у пациента с повышенной вероятностью осложненного течения: то есть у всех мужчин, беременных женщин, пациентов с соответствующими анатомическими или функциональными нарушениями мочевыводящих путей, постоянными мочевыми катетерами, заболеваниями почек и / или с другими сопутствующими иммунокомпрометирующими заболеваниями, например, сахарным диабетом
Рецидивирующие ИМВП	Рецидивы неосложненных и / или осложненных ИМВП с частотой не менее трех ИМВП в год или двух ИМВП за последние шесть месяцев
Катетер-ассоциированные ИМВП	Катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей относится к ИМВП, возникающим у пациента, катетеризированного в настоящее время или у которого катетер был установлен в течение последних 48 часов
Уросепсис	Уросепсис определяется как опасная для жизни дисфункция органов, вызванная нерегулируемым ответом хозяина на инфекцию с источником из мочевыводящих путей и / или мужских половых органов

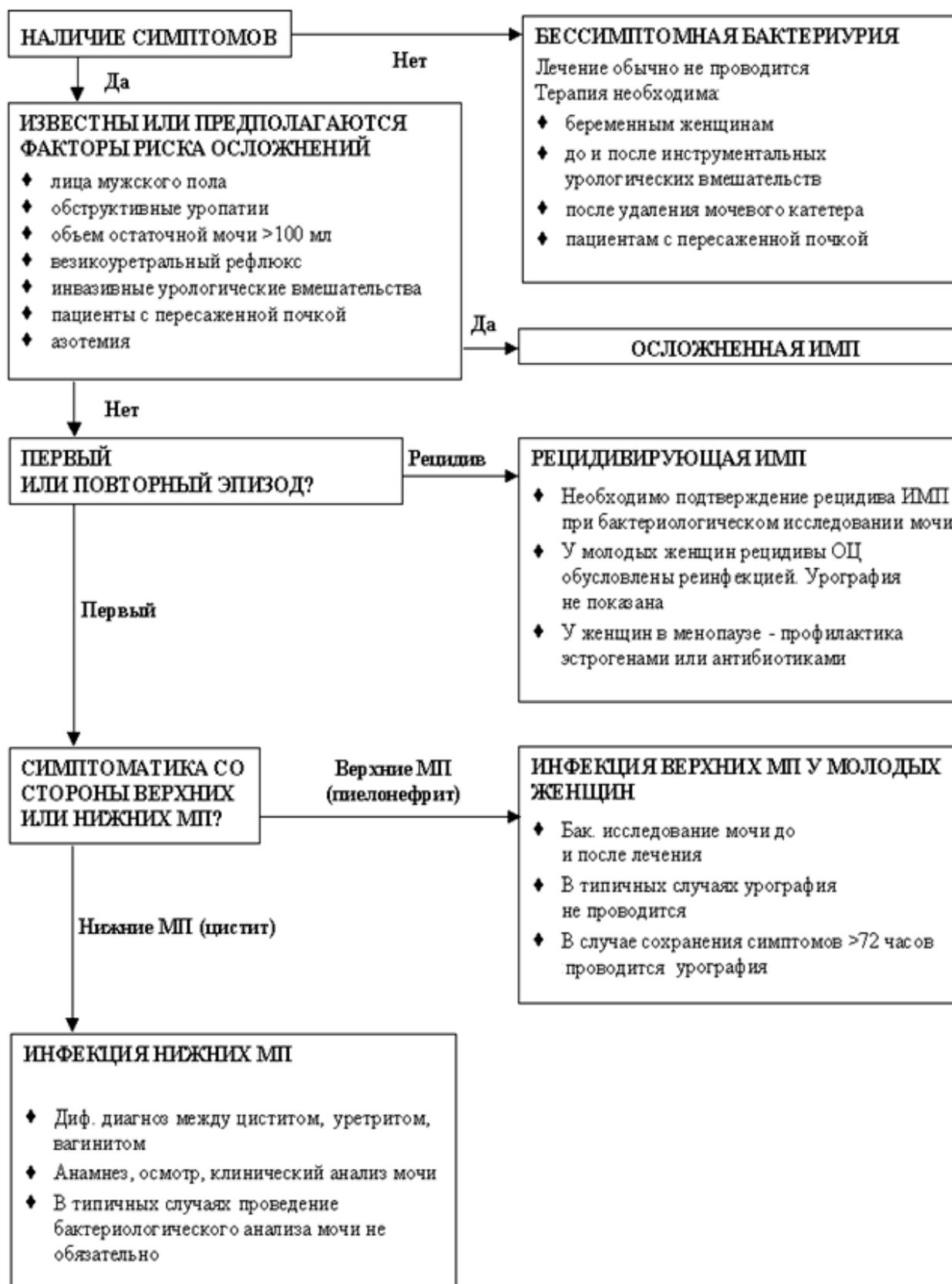


Рис. 4. Алгоритм ведения пациентов с инфекцией мочевыводящих путей (по Н.А. Лопаткину и соавт.)

Критерии диагностики ИМВП (EAU, 2007)

Категория	Описание	Клинические признаки	Лабораторные параметры
1	Острые неосложненные ИМВП у женщин; острый неосложненный цистит у женщин	Дизурия, императивные позывы, частое мочеиспускание, боль в надлобковой области, отсутствие симптомов в течение 4 предшествовавших недель	>10 лейкоцитов/мкл >10 ³ КОЕ/мл*
2	Острый неосложненный пиелонефрит	Лихорадка, озноб, боль в поясничной области; другие диагнозы исключены; отсутствие в анамнезе клинических признаков урологических нарушений (по данным УЗИ, рентгенографии)	> 10 лейкоцитов/мкл >10 ⁴ КОЕ/мл*
3	Осложненные ИМВП	Любая комбинация симптомов 1-й и 2-й категорий; наличие 1 и более факторов осложненных ИМВП	>10 лейкоцитов/мкл >10 ⁵ КОЕ/мл* у женщин >10 ⁴ КОЕ/мл* у мужчин или в моче, полученной с помощью катетера у женщин
4	Бессимптомная бактериурия	Симптомы со стороны мочевыводящих путей отсутствуют	> 10 лейкоцитов/мкл >10 ⁵ КОЕ/мл* в 2 последовательных образцах мочи, взятых с интервалом >24 ч
5	Рецидивирующие ИМВП (антибиотикопрофилактика)	Как минимум 3 эпизода подтвержденной микробиологически неосложненной инфекции за последние 12 месяцев: только у женщин; отсутствие структурных/функциональных нарушений	<10 ³ КОЕ/мл*

Примечание: * – уropатогены, выделенные при культуральном исследовании мочи из средней порции.

В зависимости от локализации инфекции и наличия ее осложнений этиологическая структура может меняться, что следует учитывать при назначении эмпирической антибактериальной фармакотерапии (табл. 46).

Таблица 46

Этиологическая структура возбудителей инфекций мочевыводящих путей (частота возникновения в зависимости от возбудителя, в %)

Возбудитель	Цистит	Пиелонефрит	Осложненные ИМВП
E. coli	79	80	32
S. saprophyticus	11	0	1
Proteus spp.	2	4	4
Klebsiella spp.	3	4	5
Enterococcus spp.	2	0	22
Pseudomonas spp.	0	0	20

Длительность антибактериальной фармакотерапии:

- острый цистит – 3-5 дней;
- острый пиелонефрит 10-14 дней (при тяжелом течении – парентеральное введение);
- осложненный острый пиелонефрит – 14 дней и более (I ступень – парентеральное введение; II ступень – внутрь).

Назначая противомикробные средства, следует учитывать рН мочи. Оптимальную активность при самом широком диапазоне рН (от 2,0 до 8,5) имеют цефалоспорины, при щелочной реакции мочи (рН 7,5-8,0) проявляется активность эритромицина, при кислой

реакции (рН 5,0-6,0) – ампициллина, нитрофуранов. Для изменения рН мочи рекомендованы: для подщелачивания – натрия гидрокарбонат; для подкисления – препараты марены красильной, метионин и аскорбиновая кислота.

10.2. Бессимптомная бактериурия

Бессимптомная бактериурия – обнаружение бактерий в двух пробах мочи, полученных с интервалом 3-7 дней, при отсутствии клинических признаков ИМВП.

Классификация МКБ-10:

N39.0 Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации.

Бессимптомная бактериурия разделяется на острую и рецидивирующую.

Диагностические критерии

Обнаружение бактерий в двух пробах мочи, полученных с интервалом 3-7 дней при отсутствии клинических признаков ИМВП:

- 1) 10^5 и более микробных тел бактерий в 1 мл мочи;
- 2) 10^4 и более микробных тел Гр- бактерий в 1 мл мочи или 10^3 и более микробных тел стафилококка в 1 мл мочи.

Диагностика бессимптомной бактериурии возможна и при определении бактерий в общем анализе мочи.

Методы диагностики

Обязательные лабораторные исследования

– посев мочи на стерильность и чувствительность к антибиотикам;

- общий анализ мочи;
- анализ мочи по Нечипоренко;
- общий анализ крови.

Обязательные инструментальные исследования

- УЗИ почек, мочевого пузыря, предстательной железы (у мужчин).

Дополнительные инструментальные и лабораторные исследования

- исследования, направленные на исключение пиелонефрита, цистита (внутривенная урография и др. – по показаниям).

Консультации специалистов – по показаниям.

Основные принципы фармакотерапии

Бессимптомная бактериурия широко распространена в человеческой популяции и рассматривается как заселение мочеполового тракта микроорганизмами-комменсалами, во многих случаях препятствующими суперинфекции уропатогенами. Применение антибактериальных препаратов при бессимптомной бактериурии должно быть предпринято только в отдельных случаях, при доказанной пользе для пациента: это позволяет избежать роста резистентности к антибактериальным ЛС и эрадикации потенциально защитных бактериальных штаммов.

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями антибактериальное лечение проводят в следующих случаях:

- 1) девочки подросткового возраста;
- 2) беременные;

3) предстоящая операция на органах мочевыделительной системы;

4) больные сахарным диабетом.

Примечание. В соответствии с рекомендациями ЕАУ больные сахарным диабетом с адекватным гликемическим контролем не нуждаются в антибактериальной терапии. Также не рекомендуется назначать антибактериальную терапию по показанию бессимптомной бактериурии у пациентов с рецидивирующими ИМВП, поскольку это может иметь негативные последствия в связи с ростом резистентности к антибиотикам.

Основные варианты антибактериальной терапии:

- 1) амоксициллин/клавуланат 375 мг с интервалом 8 ч – 5 дней;
- 2) цефуроксим аксетил 250 мг с интервалом 12 ч – 3 дня;
- 3) ципрофлоксацин 250 мг с интервалом 12 ч – 3 дня;
- 4) офлоксацин 200 мг с интервалом 12 ч – 3 дня;
- 5) норфлоксацин 400 мг с интервалом 12 ч – 3 дня;
- 6) фурагин 100 мг с интервалом 6-8 ч – 3 дня;
- 7) ко-тримоксазол 960 мг с интервалом 12 ч – 3 дня.

У больных сахарным диабетом целесообразен 5-7-дневный курс терапии. При рецидиве процесса возможно использовать терапию с учетом чувствительности микрофлоры к АБП.

Признаки контроля эффективности фармакотерапии

- 1) ликвидация бактериурии в общем анализе мочи;
- 2) ликвидация или уменьшение числа микробных тел менее 10^5 микробных тел в мл мочи (в посевах на стерильность).

10.3. Хронический пиелонефрит

Хронический пиелонефрит – это генетически обусловленное инфекционно опосредованное воспаление с инициальным преимущественным поражением интерстиция почек с последующим вовлечением в патологический процесс всех структур почки, характеризующееся рецидивирующим течением с исходом в нефросклероз.

Классификация МКБ-10:

N 11 Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (хронический инфекционный интерстициальный нефрит, пиелит, пиелонефрит);

N 11.0 Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом;

N 11.1 Хронический обструктивный пиелонефрит;

N 11.8 Другие хронические тубулоинтерстициальные нефриты;

N 11.9 Хронический тубулоинтерстициальный нефрит неуточненный;

N 13 Обструктивная уропатия и рефлюкс-уропатия.

Классификация в соответствии с действующими рекомендациями

Первичный хронический пиелонефрит, развивающийся в интактной почке (без аномалий развития и диагностированных нарушений уродинамики).

Вторичный хронический пиелонефрит, возникающий на фоне заболеваний, нарушающих пассаж мочи:

- аномалии развития почек и мочевыводящих путей;
- мочекаменная болезнь;
- стриктуры мочеточника различной этиологии;
- болезнь Ормонда (ретроперитонеальный фиброз);
- пузырно-мочеточниковый рефлюкс и рефлюкс-нефропатия;
- аденома и склероз простаты;
- склероз шейки мочевого пузыря;
- нейрогенный мочевой пузырь (особенно гипотоничного типа);
- кисты и опухоли почки;
- новообразования мочевыводящих путей;
- злокачественные опухоли половых органов.

По локализации процесс может быть одно- или двусторонним.

Выделяют **фазы** хронического пиелонефрита:

- активного воспаления;
- латентного воспаления;
- ремиссии или клинического выздоровления.

Клинические критерии

В активную фазу хронического пиелонефрита больной предъявляет жалобы на тупую боль в поясничной области.

Дизурия нехарактерна, однако может присутствовать в виде учащенного болезненного мочеиспускания различной степени выраженности. При детальном сборе анамнеза пациент может отметить следующие неспецифические жалобы на:

- эпизоды ознобов и субфебрилитета;
- дискомфорт в поясничной области;
- утомляемость;
- общую слабость;
- снижение работоспособности и т.д.

При развитии ХПН или канальцевой дисфункции жалобы часто определяются этими симптомами.

Физикальные критерии:

- болезненность при пальпации в области почки;
- положительный симптом Пастернацкого с пораженной стороны;
- наличие полиурии.

Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проводить стандартный алгоритм обследования, включающий: общий анализ мочи, бактериологический анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови.

- При лабораторном исследовании мочи выявляют лейкоцитурию (в большинстве случаев нейтрофильную) и бактериурию. Возможны протеинурия (до 1 г/сут), микрогематурия, гипостенурия, щелочная реакция мочи.

- Бактериологический анализ мочи показан всем больным для выявления возбудителя заболевания и назначения адекватной антибактериальной терапии. При количественной оценке степени бактериурии значимым считают уровень 10^4 КОЕ/мл.

- В нестандартных случаях (при полиурии или иммуносупрессии) клинически значимой может быть меньшая степень бактериурии.

- В общем анализе крови рекомендуется обращать внимание на гематологические признаки воспаления:

- нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево;
- повышенная СОЭ.

- Биохимический анализ крови (показатели билирубина, мочевины, креатинина) позволяет уточнить функциональное состояние печени и почек.

- Рекомендуется выполнять пробу Реберга при минимальном подозрении на ХПН.

- Анализ на суточную протеинурию и качественные исследования экскретируемых белков рекомендуется выполнять в спорных случаях для дифференциальной диагностики с первичными клубочковыми поражениями почек.

- При выраженной артериальной гипертензии и проблемах в подборе гипотензивной терапии рекомендуется выполнение анализа крови на содержание ренина, ангиотензина и альдостерона.

Инструментальная диагностика

- Рекомендуется выполнение УЗИ органов мочевыделительной системы, позволяющее диагностировать отек паренхимы при обострении, а также уменьшение размеров почки, ее деформацию, повышенную эхогенность паренхимы (признаки нефросклероза) при длительно текущем пиелонефрите вне обострения.

- По данным экскреторной урографии при хроническом пиелонефрите рекомендуется выявлять специфические рентгенологические признаки. Однако основная цель ее выполнения – уточнение состояния мочевыводящих путей и диагностика нарушения пассажа мочи. В норме толщина паренхимы (расстояние от наружного контура почки до сосочков пирамид) составляет в среднем сегменте почки 2,5 см, на полюсах 3-4 см.

- При сохранении у пациента лихорадки через 72 ч от начала лечения рекомендуется выполнить дополнительные исследования, такие как спиральная компьютерная томография, экскреторная урография или нефросцинтиграфия.

- Радиоизотопные методы исследования рекомендуется выполнять для решения вопроса о симметричности нефропатии и оценки функционального состояния почки.

- Для выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса и других изменений в нижних мочевыводящих путях рекомендуется выполнение микционной цистоуретрографии и/или радиоизотопной ренографии.

- КТ и МРТ рекомендуется выполнять для диагностики заболеваний, провоцирующих развитие пиелонефрита: мочекаменной болезни (КТ, КТ с контрастированием), опухолей и аномалий развития почек и мочевыводящих путей (КТ с контрастированием, МРТ).

- Биопсию почки рекомендуется выполнять для дифференциальной диагностики с другими диффузными

поражениями почечной ткани, особенно при решении вопроса о необходимости проведения иммуносупрессивной терапии.

Основные принципы фармакотерапии

1. Терапия в зависимости от фазы заболевания:

- в фазе обострения
- в фазе ремиссии, противорецидивное лечение

2. Основные группы препаратов:

1. Антибактериальные средства:

- антибиотики;
- сульфаниламиды;
- нитрофураны.

2. Дезинтоксикационная терапия.

3. Спазмолитическая терапия.

4. Гипотензивная терапия

5. Восстановление пассажа мочи.

Показания к госпитализации:

- быстрое прогрессирующее ухудшение функции почек;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- выраженная интоксикация.

Основные группы препаратов

Лечение антибактериальными препаратами при хроническом пиелонефрите рекомендуется проводить после выполнения бактериологического анализа мочи с идентификацией возбудителя и определением его чувствительности к антибиотикам.

Микроорганизмы, вызывающие инфекцию ИМВП (в %)
(Яковлев С.В., 2001)

Микроорганизмы	Амбулаторные больные		Стационарные больные	
	Острая инфекция	Хроническая инфекция	Отделения общего профиля	Отделения интенсивной терапии
<i>Escherichia coli</i>	90	75	42	24
<i>Proteus spp.</i>	5	8	6	5
<i>Klebsiella/Enterobacter</i>	<1	6	15	16
<i>Enterococcus spp.</i>	<1	3	15	23
<i>Staphylococcus spp.</i>	<1	3	7	5
<i>Streptococcus spp.</i>	2	<1	<1	<1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<1	<1	7	17
Другие грамотрицательные	3	5	8	10

При рецидивировании острого неосложненного пиелонефрита легкой и средней степени тяжести рекомендуется назначение пероральной терапии в течение 10-14 дней (табл. 48).

Таблица 48

Рекомендованная начальная эмпирическая антибактериальная терапия при остром неосложненном пиелонефрите легкой и средней степени тяжести

Антибиотики	Ежедневная доза	Продолжительность терапии, дни
Ципрофлоксацин	500-750 мг 2 раза в день	7-10
Левифлоксацин	250-500 мг 1 раз в день	7-10
Левифлоксацин	750 мг 1 раз в день	5
Альтернативные препараты (эквивалентны фторхинолонам клинически, но не микробиологически)		
Цефиксим	400 мг 1 раз в день	10
Цефтибутен	400 мг 1 раз в день	10
Амоксициллин/клавулановая кислота	0,5/0,125 г 3 раза в день	14 (только при доказанной чувствительности, не для стартовой эмпирической терапии)

При **тяжелом течении** используется ступенчатая схема назначения АБП (I ступень – внутривенное, внутримышечное введение антибиотиков до купирования лихорадки; II ступень – внутрь).

Пациентам с рецидивом острого неосложненного пиелонефрита тяжелой степени рекомендована терапия одним из приведенных парентеральных антибиотиков:

- парентеральные фторхинолоны рекомендованы пациентам, у которых показатель резистентности *E. coli* к данным препаратам составляет <10%;
- цефалоспорины III поколения рекомендованы пациентам, у которых показатель резистентности БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* к данным препаратам составляет <10%;
- аминопенициллины + ингибиторы β -лактамаз рекомендованы при известной чувствительности к ним грамположительных микроорганизмов;
- аминогликозиды или карбапенемы рекомендованы пациентам, у которых показатель резистентности *E. coli* к фторхинолонам и/или БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* к данным препаратам составляет >10%.

Рекомендованная начальная эмпирическая антибактериальная терапия при остром неосложненном пиелонефрите тяжелой степени течения

Антибиотики	Ежедневная доза
Ципрофлоксацин	400 мг 2 раза в день
Левифлоксацин	250-500 мг 1 раз в день
Левифлоксацин	750 мг 1 раз в день
Альтернативные препараты	
Цефотаксим	2 г 3 раза в день
Цефтриаксон	1-2 г 1 раз в день
Цефтазидим	1-2 г 3 раза в день
Цефепим	1-2 г 2 раза в день
Амоксициллин/клавулановая кислота	1,5 г 3 раза в день
Пиперациллин/тазобактам	2/0,25-4/0,5 г 3 раза в день
Гентамицин	5 мг/кг 1 раз в день
Амикацин	15 мг/кг 1 раз в день
Эртапенем	1 г 1 раз в день
Имипенем/циластатин	0,5/0,5 г 3 раза в день
Меропенем	1 г 3 раза в день
Дорипенем	0,5 г 3 раза в день

В опубликованных в 2018 г. рекомендациях Европейского общества урологов предложены следующие подходы к выбору антибактериальной фармакотерапии у больных неосложненным и осложненным пиелонефритом с учетом текущих данных о резистентности к антибактериальным препаратам.

Лечение неосложненного пиелонефрита (EAU, 2018):

1) у пациентов, не требующих госпитализации, препаратами выбора являются фторхинолоны короткими курсами;

2) у пациентов, требующих госпитализации, показано начальное лечение внутривенно с последующим переходом на пероральную терапию при улучшении;

3) применение нитрофурантоина, фосфомицина и пивмециллинама для лечения неосложненного пиелонефрита не рекомендовано.

Лечение осложненного пиелонефрита (EAU, 2018):

1) для эмпирического лечения осложненного пиелонефрита с системными проявлениями целесообразно использовать один из следующих вариантов: амоксициллин плюс аминогликозид; цефалоспорин второго поколения плюс аминогликозид; цефалоспорин третьего поколения внутривенно;

2) использование ципрофлоксацина оправдано только при условии локальной резистентности к нему <10% и наличии следующих условий: курс целиком пероральный; пациент не нуждается в госпитализации; у пациента аллергия на β -лактамыные противомикробные препараты;

3) не рекомендуется использовать ципрофлоксацин и другие фторхинолоны для эмпирического лечения осложненной ИМВП у пациента из урологического отделения или если пациент получал фторхинолоны в последние шесть месяцев.

Дезинтоксикационная терапия

1. Оральная регидратация (питье в объеме 2-4 литров/сутки);

2. Инфузионная терапия (при сохранной функции почек):

– 5% раствор глюкозы 400-800 мл в/в капельно в течение 1-5 дней;

– физиологический раствор 400-800 мл в/в капельно в течение 1-5 дней;

– гемодез 200-400 мл в/в капельно в течение 1-3 дней.

Спазмолитическая терапия

Спазмолитики назначаются при наличии болевого синдрома до момента его купирования (обычно 2-10 дней), а также при наличии обструкции мочевых путей:

- дротаверина гидрохлорид по 40 мг 2-4 раза/день;
- 2-8 мл 2% раствора папаверина гидрохлорида в/м или в/в струйно;
- при развитии почечной колики – баралгин 5 мл в/в струйно или в/м, и/или 4-6 мл 2% раствора дротаверина гидрохлорида в/в или в/м.

Гипотензивная терапия

Гипотензивную терапию при хроническом пиелонефрите рекомендуется проводить по обычным схемам. Однако необходимо отметить, что артериальная гипертензия в большинстве случаев связана с повышением уровня ренина крови, поэтому базовыми препаратами считают ингибиторы АПФ. В случае их непереносимости (в основном из-за кашля) препаратами выбора будут антагонисты рецепторов ангиотензина II.

При выборе доз гипотензивных препаратов следует учитывать степень их экскреции почками по показателям пробы Реберга или СКФ.

Хирургическое лечение

- При хроническом пиелонефрите выполнение оперативного лечения рекомендуется с целью восстановления пассажа мочи.

- При обострении хронического пиелонефрита, перешедшего в гнойную фазу (апостематозный нефрит или карбункул почки), рекомендованы декапсуляция почки и нефростомия.

- В тех случаях, когда хронический пиелонефрит приводит к одностороннему нефросклерозу с утратой или значительным снижением функции органа и пораженная почка становится очагом хронической инфекции, рекомендована нефрэктомия.

- В тех случаях, когда хронический пиелонефрит приводит к одностороннему нефросклерозу с утратой или значительным снижением функции органа и пораженная почка обуславливает тяжелую, трудно контролируемую артериальную гипертензию, рекомендована нефрэктомия.

- При обострении хронического пиелонефрита, перешедшего в гнойную фазу (пионефроз), рекомендована нефрэктомия.

Лечение в фазе ремиссии, противорецидивное лечение

Для лечения в фазе **неполной** ремиссии, противорецидивного лечения используются:

- нефторированные хинолоны: нитроксолин (5-НОК), оксолиновая кислота (грамурин), цинноксацин (цинобак);

- производные нафтиридина: налидиксовая кислота (неграм, невигамон), пипемидовая кислота (палин, пипем, пимидель);

- производные нитрофурана: нитрофурантоин, фуразидин (фурагин);
- комбинированные препараты: триметоприм + сульфаметоксазол;
- растительные антисептики (сборы): клюква, зверобой, земляника, толокнянка, полевой хвощ и др.;
- применение фитопрепаратов, обладающих противовоспалительными свойствами: брусничный лист, лист малины, тысячелистник, ромашка, петрушка, березовые почки в течение 1 месяца.

В **полной** ремиссии лечение пиелонефрита не проводится. Возможно проведение курсов противовоспалительной фитотерапии, однако их противорецидивная эффективность не доказана. Также проводятся лечебные мероприятия по устранению причин обструкции мочевых путей: удаление конкрементов, опухоли органов мочевой системы, пластика мочеточника при его стриктуре и др.

Вне обострения рекомендуется санаторно-курортное лечение в Ессентуках, Железноводске, Пятигорске, Трускавце и на курортах местного значения, ориентированных на лечение почечных заболеваний.

Больным хроническим пиелонефритом, осложненным артериальной гипертензией при отсутствии полиурии и потери электролитов, рекомендовано ограничение потребления поваренной соли (5-6 г/сут) и жидкости (до 1000 мл/сут), применение гипотензивной терапии.

Признаки контроля эффективности фармакотерапии

Клинические: нормализация температуры тела, ликвидация или уменьшение дизурии, болей в пояснице, ликвидация интоксикационного синдрома.

Лабораторные: нормализация мочевого осадка, нормализация общего анализа крови.

Диспансерное наблюдение

Больные с хроническим пиелонефритом подлежат обязательному диспансерному наблюдению по месту жительства в поликлинике или амбулатории у терапевта или уролога. Рекомендуются исключение переохлаждений, лечение очаговых инфекционных процессов, коррекция нарушений углеводного обмена. Профилактика вторичного пиелонефрита состоит в своевременном восстановлении нарушений пассажа мочи. Контрольные явки для осмотра и обследования больного должны осуществляться при каждом обострении, при отсутствии обострения пиелонефрита 1 раз в 3 месяца. В последнем случае обязательна сдача общего анализа мочи, анализа мочи по Нечипоренко, измерение АД. УЗИ почек и мочевого пузыря осуществляется при каждом обострении хронического пиелонефрита, а также при редких обострениях в фазе ремиссии 1 раз в год.

10.4. Острый и хронический цистит

Цистит – это инфекционно-воспалительный процесс в стенке мочевого пузыря, локализующийся преимущественно в слизистой оболочке. Бактериальный цистит относят к неосложненным

инфекциям нижних мочевых путей, т.е. у пациентов, чаще женщин, при отсутствии каких-либо нарушений оттока мочи из почек или из мочевого пузыря и без структурных изменений в почках или мочевыводящих путях, а также у пациентов без серьезных сопутствующих заболеваний.

Классификация

Классификация МКБ-10:

N 30 Цистит

N 30.0 Острый цистит;

N 30.1 Интерстициальный цистит (хронический);

N 30.2 Другой хронический цистит;

N 30.3 Тригонит (уретротригонит);

N 30.4 Лучевой цистит;

N 30.8 Другие циститы;

N 30.9 Цистит.

Клиническая классификация:

По этиологии выделяют инфекционный (бактериальный); неинфекционный (лекарственный, лучевой, токсический, химический, аллергический и др.).

По течению цистит делят на острый и хронический (рецидивирующий), который подразделяют на фазу обострения и фазу ремиссии.

Выделяют также первичный (неосложненный) цистит (самостоятельное заболевание, возникающее на фоне условно-нормального пассажа мочи у женщин 18-45 лет без сопутствующих

заболеваний) и вторичный (осложненный) у всех остальных, т.е. возникающий на фоне нарушения уродинамики и как осложнение другого заболевания: туберкулез, камень, опухоль мочевого пузыря, когда повышен риск отсутствия эффекта от эмпирически назначенной антибактериальной терапии.

По характеру морфологических изменений возможен катаральный, язвенно-фибринозный, геморрагический, гангренозный и интерстициальный цистит.

Диагностические критерии

Клинические критерии:

- частое болезненное мочеиспускание малыми порциями мочи;
- рези, жжение при мочеиспускании;
- боль над лоном;
- императивные позывы к мочеиспусканию;
- иногда ложные позывы на мочеиспускание;
- примесь крови в моче (особенно в последней порции);
- отсутствие зуда и обильных влагалищных выделений.

Лабораторная диагностика:

• Рекомендуется при неосложненном цистите, осложненном или рецидивирующем цистите выполнение общего анализа мочи. Диагностически значимыми являются >10 лейкоцитов/мм при микроскопии осадка мочи, увеличение количества бактерий, возможна эритроцитурия. При остром неосложненном цистите и при рецидивирующем цистите анализ

мочи может быть выполнен с помощью тест-полосок в качестве альтернативы общему анализу мочи – положительный тест на нитриты и лейкоцитарную эстеразу.

- Не рекомендуется при остром неосложненном цистите назначение бактериологического исследования мочи.

- Проведение бактериологического исследования мочи должно выполняться при подозрении на пиелонефрит, при персистирующих или рецидивирующих симптомах в пределах 4 недель после окончания антибиотикотерапии, у пациентов с атипическими симптомами и у беременных.

- Рекомендуется выполнять бактериологическое исследование мочи при осложненном или рецидивирующем цистите. У пациентов с типичными симптомами микробное число 10^3 - 10^4 КОЕ/мл может быть приемлемым, если выделена монокультура.

Инструментальная диагностика

- Рутинное проведение расширенного обследования (ультразвукового исследования и/или цистоскопии) при остром цистите или обострении рецидивирующего цистита не рекомендуется женщинам до 40 лет без факторов риска мочекаменной болезни, обструкции мочевых путей, интерстициального цистита или уротелиального рака.

- У женщин с рецидивирующим циститом после 40 лет ультразвуковое исследование мочевого пузыря рекомендуется для исключения злокачественных новообразований, камня предпузырного или интрамурального отдела мочеточника,

который может вызывать дизурию; наличия остаточной мочи, что может иметь место при пролапсе тазовых органов у женщин, нейрогенных расстройствах мочевого пузыря.

- У женщин с рецидивирующим циститом после 40 лет ультразвуковое исследование мочевого пузыря рекомендуется для исключения злокачественных новообразований, камня предпузырного или интрамурального отдела мочеоточника, который может вызывать дизурию; наличия остаточной мочи, что может иметь место при пролапсе тазовых органов у женщин, нейрогенных расстройствах мочевого пузыря.

- Рекомендуется пациентам, длительное время страдающим учащенным мочеиспусканием, нарушением мочеиспускания, при отсутствии эффекта от проводимого лечения, урофлоуметрия с определением остаточной мочи.

Основные принципы лечения

- антибактериальная терапия;
- спазмолитические средства;
- оральная регидратация;
- немедикаментозная терапия.

Лечение при остром цистите направлено на:

- клиническое и микробиологическое выздоровление.

Лечение при рецидивирующем цистите направлено на:

- улучшение качества жизни больного;
- профилактику рецидивов;
- профилактику и лечение осложнений.

Показания к госпитализации:

- макрогематурия;
- тяжелое состояние больного, особенно с декомпенсированным сахарным диабетом, иммунодефицитом любой этиологии, выраженной недостаточностью кровообращения и т.д.;
- осложненный цистит;
- цистит на фоне неадекватно функционирующего цистостомического дренажа;
- неэффективность лечения и невозможность проведения адекватной антибактериальной терапии в амбулаторных условиях.

Основные группы препаратов

1. В фазе обострения (при хроническом цистите) и активной фазе (при остром цистите)

Медикаментозная терапия:

- антибактериальная терапия.

Острый неосложненный бактериальный цистит у большинства небеременных пациенток рекомендуется лечить в амбулаторных условиях антибактериальными препаратами, назначаемыми эмпирически.

Лечение одной дозой препарата менее эффективно, чем коротким курсом, и может назначаться только пациентам без факторов риска. Препарат выбора – фосфомицина трометамол 3 г однократно.

Лечение короткими курсами (3-5 дней) возможно только при отсутствии следующих состояний:

- беременность;
- возраст > 65 лет;
- ИМВП у мужчин;
- длительность сохранения симптомов > 7 дней;
- рецидив инфекции;
- использование диафрагм и спермицидов;
- сахарный диабет.

Таблица 50

Рекомендуемые краткосрочные курсы антибактериального лечения неосложненного цистита у женщин в пременопаузе

Препарат	Дневная доза	Длительность, дни	Уровень эрадикации	Чувствительность	Коллатеральный эффект	Безопасность
Фосфомицина трометамол	3000 мг 1 р/д	1	++	+++	+++	+++
Фуразидин	100 мг 3 р/д	5	++	+++	+++	+++
Нитрофурантоин	50 мг 4 р/д	7	+++	+++	+++	++

Среди групп антибактериальных препаратов, обычно пригодных для лечения цистита, фторхинолоны и цефалоспорины ассоциируются с высоким риском микробиологического коллатерального эффекта за счет селекции мультирезистентных патогенов или повышенного риска *Clostridium difficile* ассоциированного колита. Так как фторхинолоны и цефалоспорины играют важную роль в лечении осложненных инфекций, клинические последствия повышенной резистентности из-за их использования при неосложненной инфекции были оценены как более сильные, чем другие антибиотики, рекомендованные для лечения острого неосложненного цистита.

Таким образом, фторхинолоны и цефалоспорины не должны больше применяться в лечении острого неосложненного цистита, за исключением случаев, когда нет альтернативы. Ко-тримоксазол также не рекомендован, потому что он не более эффективен, чем триметоприм моно, но показывает высокий уровень побочных действий. К тому же надо брать во внимание связанные с пациентом клинические показатели (клиническое улучшение симптомов, рецидивов, восходящей инфекции) и индивидуальный риск (т.е. повреждение сухожилия фторхинолонами).

Учитывая, что уровень резистентности кишечной палочки к ампициллину, амоксициллину, триметоприм/сульфаметоксазолу в России выше 20% – эти препараты не рекомендованы для эмпирической терапии острой неосложненной ИМВП. Аминопенициллины в комбинации с ингибиторами β -лактамаз, такие как ампициллин/сульбактам или амоксициллин/клавулановая кислота, в целом не так эффективны, как короткие курсы терапии, и не рекомендуются для эмпирической терапии. При часто рецидивирующем цистите необходимо проведение детального урологического обследования.

При рецидивирующей инфекции препаратами выбора являются системные фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин) – продолжительность лечения 5-15 дней. Триметоприм или триметоприм/сульфаметоксазол применять для терапии только в тех регионах, где уровень резистентности уропатогенов к нему составляет менее 20%.

При наличии ИППП препаратами выбора являются макролиды (джозамицин, азитромицин, мидекамицин), тетрациклины (доксциклин), фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин).

Примечание. В соответствии с рекомендациями Европейского общества урологов, препаратами выбора при неосложненном цистите являются фосфомицин трометамол 3 г однократно или нитрофурантоин (например, нитрофурантоин моногидрат / макрокристаллы 100 мг два раза в день в течение 5 дней. Альтернативные противомикробные средства включают триметоприм отдельно или в сочетании с сульфонамидом: ко-тримоксазол (160/800 мг два раза в день в течение трех дней) или триметоприм (200 мг два раза в день в течение пяти дней).

Этими же рекомендациями не рекомендовано рутинное назначение фторхинолонов и аминопенициллинов при неосложненном цистите ввиду риска роста резистентности к ним. Аминопенициллины в сочетании с ингибитором бета-лактамазы, такие как ампициллин/сульбактам или амоксициллин/клавулановая кислота и пероральные цефалоспорины, как правило, не эффективны в качестве краткосрочной терапии и не рекомендуются для эмпирического лечения из-за роста резистентности к ним, но могут использоваться в отдельных случаях.

Немедикаментозное лечение и поведенческая терапия

Пациентов с рецидивирующим циститом рекомендуется информировать о факторах риска рецидивов: избегать соленой, острой, раздражающей пищи; необходимости питья большого количества жидкости, достаточного для поддержания диуреза 2000-2500 мл; мочеиспускание и интимная гигиена после полового акта; избегать переохлаждения и т.д.).

Если рецидивирующая инфекция персистирует, несмотря на превентивные меры, рекомендуется назначить длительную

неантибактериальную профилактику лиофилизированным лизатом бактерий *Escherichia coli* в течение 3 месяцев.

Рекомендуется прием фитотерапевтических препаратов (золототысячник, любисток, розмарин) пациентам с рецидивирующим циститом в течение 3 месяцев для профилактики рецидивов цистита.

– Спазмолитическая терапия

См. соответствующий подраздел в главе «Хронический пиелонефрит».

– Пероральная регидратация

Увеличение употребления жидкости сопровождается механической очисткой слизистой мочевого пузыря от слизи и гноя, содержащих большое количество микроорганизмов. Важным является и частое мочеиспускание (каждые 1-1,5 часа), которое рекомендуется осуществлять больному, чтобы избежать длительной экспозиции мочи в мочевом пузыре.

2. В фазе ремиссии (при хроническом цистите)

Больной не нуждается в лечении.

Профилактика развития рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей

- Пациенткам с частыми рецидивами бактериального цистита рекомендуется иммунопрофилактика лиофилизированным лизатом бактерий *Escherichia coli*;

- При рецидивах цистита, четко связанных с половым актом, рекомендуется посткоитальная антибиотикопрофилактика, при неэффективности прочих, неантибактериальных методов: например, нифурател 200 мг;

- При рецидивирующем цистите рекомендуются инстилляции препаратов гиалуроновой кислоты в мочевой пузырь вне стадии обострения;

- При рецидивирующем цистите рекомендуется антибактериальное лечение только обострений цистита (т.е. острый цистит) или профилактика обострений фосфомицина трометамола монодозой 3 г 1 раз через 10 дней, на протяжении 3 месяцев;

- При рецидивирующем цистите у женщин в постменопаузе рекомендуется использование вагинальной эстрогензаместительной терапии.

Признаки контроля эффективности фармакотерапии

Ликвидация симптомов заболевания, нормализация мочевого осадка.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение не рекомендуется.

10.5. Рецидивирующие ИМВП

Рецидивирующей называют ИМВП, клиника которой возникает 3 и более раза в год или 2 и более раза за полгода. Рецидивирующие ИМВП — распространенное заболевание среди молодых здоровых женщин даже при отсутствии у них анатомических и функциональных нарушений со стороны мочевыводящих путей.

Возрастные факторы риска рецидивирования ИМВП (EAU, 2018)

Молодые и женщины в пременопаузе	Пожилые и женщины в постменопаузе
Половой акт Использование спермицидов Новый половой партнер Мать с ИМВП в анамнезе Анамнез ИМВП в детстве Антигены группы крови	Анамнез ИМВП до менопаузы Недержание мочи Атрофический вагинит, связанный с дефицитом эстрогенов Цистоцеле Увеличение объема мочи Антигены группы крови Катетеризация мочевого пузыря Ухудшение функционального статуса у пожилых женщин

Основные направления лечения рецидивирующих ИМВП:

- 1) консультирование пациентов по поводу изменения образа жизни и поведенческих привычек, направленное на снижение риска рецидива ИМВП; поведенческих изменений, которые могут снизить риск рецидивирующего ИМП;
- 2) использование вагинальной (но не пероральной!) эстрогензаместительной терапии у женщин в постменопаузе;
- 3) использование иммунопрофилактики во всех возрастных группах;
- 4) использование постоянной или посткоитальной антимикробной профилактики для предотвращения рецидива ИМВП, когда неантимикробные вмешательства не увенчались успехом; при этом необходимо консультировать пациента о возможных побочных эффектах;
- 5) у пациентов с хорошей приверженностью рассмотреть возможность применения краткосрочной антимикробной терапии.

Таким образом, возможны следующие режимы антибиотикопрофилактики рецидивирующих ИМВП:

- длительный прием антибиотиков в низкой дозе на ночь;
- профилактика после полового контакта (для женщин с эпизодами инфекций после полового контакта);
- самостоятельно начатая пациентом терапия при развитии рецидива ИМВП для хорошо информированных женщин молодого возраста.

Согласно «Формуляру», при частых рецидивах ИМВП (более 2 в течение полугода или 3 в течение года) показан длительный профилактический прием фуразидина или фуразидина калия по 50 мг 3-6 мес либо фосфомицина трометамола по 3 г каждые 10 сут в течение 3 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальная хирургическая инфекция. Российские национальные рекомендации / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. – М., 2011. – 98 с.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. (Серия «Национальные руководства»). – 520 с.
3. Аминогликозиды [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Аминогликозиды>
4. Беляев, А.Л. Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций / А.Л. Беляев, Е.Л. Феодоритова // Главная медицинская. – 2009. – № 1. – С. 27-32.
5. Блохин Б.М., Прохорова А.Д., Суюндукова А.С. Актуальные вопросы интерферонотерапии / Терапия. – М., 2018. – № 7. – С. 125-132.
6. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. [Электронный ресурс] / М., 2018. – 98 с. – Режим доступа: <http://spulmo.ru/download/%D0%92%D0%9F%20%D0%BA%D0%BB%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%862019.pdf>
7. Ганковская, Л.В. Цитокины у беременных с вирусной инфекцией / Л.В. Ганковская // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 22-24.
8. Горенков, Р.В. ОРЗ: современные и безопасные методы лечения / Р.В. Горенков // Российские аптеки. – 2010. – № 22. – С. 27-29.
9. Егоров, Н.С. Основы учения об антибиотиках / М.: Изд-во МГУ: Наука, 2004. – 528 с.
10. Зырянов С.К., Ушкалова Е.А., Козлов Р.С., Колбин А.С., Переверзев А.П., Дехнич А.В. Назначение и выбор доз антибактериальных препаратов у лиц с выраженной коморбидностью. Согласованная позиция

Совета экспертов [Электронный ресурс] / М., 2019 – 29 с. Режим доступа: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2017/%D0%94%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5%20%D0%B0_%D0%B1%20%20%D0%BF%D1%80%D0%B8%20%D0%A5%D0%91%D0%9F.pdf

11. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство / под ред. проф. В.К. Чайки. – Донецк: ООО «Альматео», 2006. – 437 с.

12. Инфекции мочевыводящих путей у детей, взрослых, беременных: цистит, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия. Клинические рекомендации. – М., 2014. – 25 с.

13. Инфекционные болезни. Национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющук, Ю.Я Венгерова. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», М., 2009. – 1047 с.

14. Инфекционный эндокардит / А.И. Дядык, И.Н. Цыба, Т.В. Бабакина и др. // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 4. – С. 24-31.

15. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Быков А.Т., Покровский В.И. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения / СПб., 2010. – 97 с.

16. Классификация аминогликозидов [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/ab/033-37.shtml>

17. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов, С.Н. Авдеев, И.Е. Тюрин, В.А. Руднов, С.А. Рачина, О.В. Фесенко // ООО «Изд. дом М-Вести». – 2014. – 91 с.

18. Клинические рекомендации. Инфекционный эндокардит. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. [Электронный ресурс] / Американская ассоциация торакальных хирургов. Европейское общество кардиологов. 2016. – 50 с. - Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/376>

19. Клинические рекомендации. Острый пиелонефрит. – М., 2019. – 29 с.
20. Клинические рекомендации. Хронический пиелонефрит у взрослых. – М., 2016. – 29 с.
21. Клинические рекомендации. Цистит бактериальный у взрослых. – М., 2019. – 32 с.
22. Клинический протокол лечения гриппа и его осложнений у беременных // Рабочая группа семинара «Репродуктивный потенциал России». – М., 2011. – 15 с.
23. Комплексный подход к лечению инфекционного эндокардита у пациентов с клапанными врожденными пороками сердца / А.П. Медведев, И.С. Чистяков, В.В. Пичугин, Ю.А. Соболев // Медицинский альманах.— 2013. – № 4. – С. 89-93.
24. Лопаткин, Н.А. Урология [Электронный ресурс] / под ред. Н.А. Лопаткина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1024 с. – ISBN 978-5-9704-2759-0 – Режим доступа:
<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970427590.html>
25. Мальцев, С.В. Что такое биопленка? / Практическая медицина. – М., 2011. – № 5. – С. 35-39.
26. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, А.Л. Черняев, Г.Л. Осипова, М.В. Самсонова. – М., 2013. – 19 с.
27. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 720 с. – (Серия «Национальные руководства»).
28. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / под ред. Е.М. Шилова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 688 с.
29. Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации) / А.Г. Чучалин, Б.Р. Гельфанд. Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – М., 2009. – Том 11. – № 2. – С. 100-125.
30. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда; отв. ред.

к.м.н., доцент Д.Н. Проценко, к.м.н., доцент Б.З. Белоцерковский. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 176 с.

31. Петров, В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной клинической практике: мастер-класс: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 880 с.

32. Плазომидин [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2879>

33. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. / Под. ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ. – 2007. – 464 с.

34. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. – М.: Издательство «Перо», 2018. – 156 с.

35. Противовирусные препараты [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=13379>

36. Противовирусные препараты [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.kp.ru/guide/protivovirusnye-sredstva.html>

37. Противовирусные препараты [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>

38. Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.» [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/>

39. Рациональная антимикробная фармакотерапия / под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. – М., Литерра, 2003. – 1001 с.

40. Регистр лекарственных средств России. [Электронный ресурс] / Режим доступа: [http:// www.rlsnet.ru](http://www.rlsnet.ru)

41. Российский терапевтический справочник / под ред. А.Г. Чучалина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 880 с.
42. Рачина С.А., Синопальников А.И. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г. // Практическая пульмонология. – М., 2018. – № 3. – С. 8-13.
43. Сидоренко, С.В. Роль хинолонов в антибактериальной терапии / РМЖ. – 2003. – № 2. – С. 98-102.
44. Синопальников А.И., Гучев И.А. Макролиды: современная концепция применения // РМЖ. – М., 2003. – № 2. – С. 88-93.
45. Современные этиологические особенности инфекционного эндокардита / Н.М. Каргальцева, А.М. Иванов, Б.И. Кочеровец, Б.Л. Пастушников // Практическая медицина. – 2013. – № 5. – С. 91-98.
46. Современные этиологические особенности инфекционного эндокардита / Н.М. Каргальцева, А.М. Иванов, Б.И. Кочеровец, Б.Л. Пастушников // Практическая медицина. – 2013. – № 5. – С. 91-98.
47. Стандарты медицинской помощи [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.rspor.ru/index.php?mod1=standarts3>
48. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации / С.В. Яковлев, В.В. Рафальский, С.В. Сидоренко, Т.В. Спичак. – М., 2014. – 119 с.
49. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. – М., 2016 – 144 с.
50. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. – М. : Боргес, 2010. – 432 с.
51. Тец В.В., Тец Г.В. Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии / Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – М., 2013. – № 4. – С. 60-64.

52. Тюрин, В.П. Диагностика и дифференциальный диагноз инфекционного эндокардита / В.П. Тюрин, Е.В. Дорофеев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 36-40.
53. Тяжелые формы гриппа. Клинические рекомендации. [Электронный ресурс] / М., 2016. – 29 с. – Режим доступа: http://spulmo.ru/upload/tyazholya_gripp_dec_2016.pdf
54. Урологические инфекции. Перевод: К.А. Ширанов. // Европейская ассоциация урологов. – М., 2011. – 115 с.
55. Урология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1024 с. – (Серия «Национальные руководства»).
56. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. – 2017. – 544 с.
57. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. – М.: «Видокс», 2019. – 484 с.
58. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению сезонного гриппа, в том числе гриппа, вызванного вирусом А(Н1N1)рdm09: клиника, диагностика, лечение. Протокол лечения оказания медицинской помощи взрослым, больным гриппом. – М., 2014. – 49 с.
59. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев и др. – М., 2013. – 37 с.
60. Формуляр лекарственных средств. Под ред. Е.В. Шляхто / СПб., 2018. – 83 с.
61. Цефдиторен [Электронный ресурс] / Режим доступа:https://medi.ru/instrukciya/spektratsef_12599/
62. Цефиксим [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/tsefiksim_12059/

63. Цефтаролин [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/zinfo_13412/
64. Цефтолозан [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/zerbaxa_15241/
65. Ягудина, Р.И. Школа фармаколога: медикаментозная профилактика ОРЗ / Р.И. Ягудина, Е.Е. Арина // Российские аптеки. – М., 2010. – № 17. – С. 28-30.
66. Яковлев, С.В. Рациональное применение антимикробных средств в амбулаторной практике врачей. Учебное пособие. – МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов». АНО «ФАРМПРОСВЕТ». – М., 2018. – 60с.
67. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации // Справочник поликлинического врача. – М., 2017. – № 1. – С. 6-53.
68. Darios Getahu, Cade V. Aath, Morga R. Peltier, Joh C. Smulia, Athoy M. Vitzileos Acute ad chroic respiratory diseases i pregnancy: Jungers P., Chauveau D., Choukroun G. et al.: Pregnancy in women with impaired renal function. Clin Nephrol 1997; 47(5): 281-8.
69. EAU Guidelines on Urological Infections / EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen, 2018. – 66 p.
70. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36 (44). – P. 3075-3128.
71. Nowicki B. Urinary Tract Infection in Pregnant Women: Old Dogmas and Current Concepts Regarding Pathogenesis / Current Infectious Disease Reports 2002 4:529-535.

72. Periañez-Párraga L.1., Martínez-López I., Ventayol-Bosch P., Puigventós-Latorre F., Delgado-Sánchez O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. /Rev Esp Enferm Dig. 2012 Apr;104(4):165-84. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082012000400002>.

73. Wagenlehner F.M.E., Cloutier D.J., Komirenko A.S., et al.; EPIC Study Group. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections / N Engl J Med. 2019 Feb 21; 380(8): 729-740.

74. WHO Model List of Essential Medicines (March 2017). [электронный ресурс] / Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). – Режим доступа:

<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

75. World Health Organization Model List of Essential Medicines 21st List 2019 [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.
Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Формат 60x84 ¹/₁₆. Усл. печ. л. 9,25.
Тираж экз.

Отпечатано в типографии КГМУ.
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

Заказ № .