

Раздел I.

Антибактериальные препараты

Глава 1. β -лактамные антибиотики

К β -лактамным антибиотикам (β -лактамам), которые объединяет наличие в их структуре β -лактамного кольца, относятся пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и монобактамы, обладающие бактерицидным действием. Сходство химической структуры обусловливает, во-первых, одинаковый механизм действия всех β -лактамов — ингибирование пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), ферментов, вовлеченных в процесс синтеза клеточной стенки бактерий (в условиях ингибирования ПСБ этот процесс нарушается, что влечет за собой лизис бактериальной клетки), и, во-вторых, — перекрестную аллергию к ним у некоторых пациентов. Существенно, что клеточные структуры бактерий, являющиеся мишенью действия β -лактамов, отсутствуют у млекопитающих, поэтому специфическая токсичность в отношении макроорганизма для этих антибиотиков нехарактерна.

Пенициллины, цефалоспорины и монобактамы чувствительны к гидролизующему действию особых ферментов — β -лактамаз, вырабатываемых многими бактериями. Карбапенемы характеризуются значительно более высокой устойчивостью к β -лактамазам.

С учетом высокой клинической эффективности и низкой токсичности β -лактамные антибиотики вот уже в течение многих лет составляют основу антимикробной химиотерапии, занимая ведущее место при лечении большинства бактериальных инфекций.

1.1. ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Пенициллины — первые антимикробные препараты, разработанные на основе биологически активных субстанций, продуцируемых микроорганизмами. Родоначальник всех пенициллинов, бензилпенициллин, был получен в начале 40-х гг. XX столетия. Его открытие ознаменовало своего рода революционный переворот в медицине, поскольку, во-первых, перевело многие бактериальные инфекции из разряда неизбежно летальных в потенциально излечимые, а во-вторых, определило то фундаментальное направление, на основе которого в дальнейшем шла разработка многих других антибактериальных препаратов. В настоящее время группа пенициллинов включает более десяти антибиотиков, которые в зависимости от источников получения, особенностей строения и антимикробной активности подразделяются на несколько подгрупп (табл. 1). Вместе с тем некоторые антибиотики, прежде всего это касается карбоксипенициллинов и уреидопенициллинов, свое первоначальное значение утратили и в виде монопрепаратов не применяются.

Общие свойства пенициллинов

- ◆ Бактерицидное действие.
- ◆ Хорошее распределение в организме, проникновение во многие органы, ткани и среды, за исключением невоспаленных мозговых оболочек, глаз, простаты.

- ◆ Короткий период полувыведения, в среднем около 1 ч.
- ◆ Выведение преимущественно почками.
- ◆ Низкая токсичность.
- ◆ Широкий диапазон дозировок.
- ◆ Наличие пероральных лекарственных форм (у многих препаратов).
- ◆ Перекрестная аллергия между всеми пенициллинами; в некоторых случаях отмечается перекрестная аллергия на пенициллины и другие β -лактамы.

Таблица 1

Классификация пенициллов^{*}

Природные	Бензилпенициллин Бензатин бензилпенициллин Феноксиметилпенициллин
Полусинтетические	
Изоксазолилпенициллины	Оксациллин
Аминопенициллины	Ампициллин Амоксициллин
Карбоксипенициллины	Тикарциллин
Уреидопенициллины	Пиперациллин
Ингибиторозащищенные пенициллины	Амоксициллин/claveуланат Амоксициллин/сульбактам Ампициллин/сульбактам Тикарциллин/claveуланат Пиперациллин/тазобактам

* РФ все еще производится комбинированный препарат ампициллин/оксациллин (Ампиокс). В связи с тем что он не входит ни в какие современные рекомендации по лечению инфекций и его недостатки подробно описаны в предыдущих выпусках книги, в настоящем издании он не рассматривается.

1.1.1. Природные пенициллины

Истинно природным пенициллином является, по существу, только бензилпенициллин. Однако принимая во внимание сходства антимикробного спектра, пролонгированные (бензилпенициллина новокаиновая соль, бензатин бензилпенициллин) и пероральные (феноксиметилпенициллин, бензатин феноксиметилпенициллин) производные также можно отнести к этой группе.

БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН

Бензилпенициллин, часто называемый просто пенициллином, — первый природный антибиотик. Несмотря на то что за многие десятилетия, прошедшие с момента его открытия и начала медицинского применения, появилось множество других классов и групп антибактериальных препаратов, пенициллин продолжает сохранять свое значение в клинической практике.

Достоинства

- ◆ Мощное бактерицидное действие в отношении клинически значимых возбудителей (стрептококки, менингококки, спирохеты и др.).

- ◆ Постантибиотический эффект в отношении грам(+) кокков.
- ◆ Низкая токсичность.
- ◆ Низкая стоимость.

Недостатки

- ◆ Приобретенная резистентность стафилококков, многих пневмококков, гонококков, бактероидов.
- ◆ Высокая аллергенность, перекрестная со всеми пенициллинами.

Спектр природной активности

Грам(+) кокки: стрептококки (наиболее чувствительны к пенициллину): БГСА, стрептококки групп В, С, G, зеленящие стрептококки (*S. bovis*; *S. milleri*); пневмококки (*S. pneumoniae*); энтерококки (*Enterococcus spp.*) — умеренный эффект в отношении *E. faecalis* (*E. faecium* устойчив); подавляющее большинство стафилококков устойчиво (так как вырабатывают пенициллиназы, являющиеся разновидностью β -лактамаз).

Грам(−) кокки: высокочувствительны менингококки (*N. meningitidis*); большинство гонококков (*N. gonorrhoeae*) устойчиво.

Грам(+) палочки: листерии (*L. monocytogenes*), возбудители дифтерии (*C. diphtheriae*), сибирской язвы (*B. antracis*), эризипелотрикс (*E. rhusiopathiae*).

Грам(−) палочки: *P. multocida*, *S. moniliformis* (возбудители раневых инфекций после укусов животных), *H. ducreyi* (возбудитель мягкого шанкра).

Спирохеты: бледная трепонема (*T. pallidum*); боррелии — возбудитель болезни Лайма (*B. burgdorferi*), возбудитель возвратного тифа (*B. recurrentis*); лептоспирры.

Анаэробы: спорообразующие — клостридии (*C. tetani*, *C. perfringens*). Из неспорообразующих анаэробов к пенициллину чувствительны обитающие в ротовой полости пептококки (*P. niger*), пептострептококки (*Peptostreptococcus spp.*), фузобактерии (*Fusobacterium spp.*), бактероиды (*Bacteroides spp.*) — возбудители аспирационной пневмонии и одонтогенных инфекций; фузобактерии, кроме того, вызывают ангину Симановского–Венсана; капноцитофаги (*Capnocytophaga*) — возбудители инфекций после укусов.

Основной представитель неспорообразующей анаэробной флоры кишечника — *B. fragilis* (частый возбудитель интраабдоминальных и тазовых инфекций), устойчив к пенициллину, поскольку вырабатывает β -лактамазы.

Актиномицеты.

Фармакокинетика

Пенициллин разрушается в кислой среде желудка и β -лактамазами кишечной флоры, поэтому неэффективен при приеме внутрь. Хорошо всасывается при введении в/м, пик концентрации в крови развивается через 30–60 мин. Хорошо распределяется в организме, создавая высокие концентрации во многих

органах и тканях. Создает высокие концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перitoneальной жидкости. В небольших количествах проходит через плаценту и проникает в грудное молоко. Плохо проникает через ГЭБ (при менингите проницаемость увеличивается, и концентрация пенициллина в спинномозговой жидкости [СМЖ] составляет 5% от сывороточного уровня), гематоофтальмический барьер (ГОБ), в предстательную железу. Выводится почками, главным образом, путем активной экскреции почечными канальцами. Период полувыведения ($T_{1/2}$) 0,5 ч. Терапевтический уровень в крови сохраняется в пределах 4–6 ч.

Нежелательные реакции

- ♦ Аллергические реакции (по разным данным, в 1–10% случаев): крапивница, сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия, бронхоспазм. Наиболее опасен анафилактический шок, дающий до 10% летальности (в США около 75 % летальных исходов от анафилактического шока обусловлены введением пенициллина). *Факторы риска* (см. Раздел VIII). *Меры профилактики*: тщательный сбор анамнеза, использование свежеприготовленных растворов пенициллина, наблюдение за пациентом в течение 30 мин после первого введения пенициллина, выявление гиперчувствительности методом кожных проб. *Меры помощи* при развитии анафилактического шока: обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости интубация), оксигенотерапия, адреналин, глюкокортикоиды. Необходимо отметить, что при бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях риск развития аллергических реакций на пенициллины (как и на другие антибиотики) несколько увеличен, причем в случае возникновения они могут протекать более тяжело. Однако бытующая точка зрения, что пенициллины вообще нельзя назначать лицам с аллергическими заболеваниями, является ошибочной. Следует иметь в виду, что у некоторых людей степень сенсибилизации к пенициллину может варьировать с течением времени. У 78% из них кожные пробы через 10 лет становятся отрицательными. Поэтому утверждение об аллергии на пенициллин как о пожизненном клиническом диагнозе неправильно.
- ♦ Местнораздражающее действие при в/м введении (болезненность, инфильтраты).
- ♦ Нейротоксичность: судороги, которые чаще отмечаются у детей, при применении очень высоких доз пенициллина, у больных почечной недостаточностью, при введении более 10 тыс. ЕД эндolumбально.
- ♦ Нарушения электролитного баланса — у больных сердечной недостаточностью при введении больших доз натриевой соли возможно усиление отеков, а при гипертензии — повышение артериального давления (АД) (1 млн ЕД содержит 2,0 ммоль натрия).

Лекарственные взаимодействия

Выраженный *синергизм* при сочетании с аминогликозидами в действии на ряд грам(+) кокков (энтерококки, зеленящие стрептококки). В отношении пневмококков синергизм отсутствует. При комбинированной терапии пенициллин нельзя смешивать с аминогликозидами в одном шприце или в одной инфузационной системе вследствие физико-химической несовместимости (фармацевтическое взаимодействие).

Аддитивный эффект при сочетании с хлорамфениколом при менингите, с макролидами или тетрациклинами при пневмонии. Существовавшие ранее представления об antagonизме между пенициллином и этими препаратами не получили подтверждения при проведении клинических исследований.

Урикурические препараты пробенецид и этебеницид пролонгируют действие пенициллина за счет ингибирования его активной секреции почечными канальцами, при этом $T_{1/2}$ пенициллина увеличивается в 2,5 раза.

Показания

- ◆ Инфекции, вызванные БГСА: тонзиллофарингит, рожа, скарлатина, острая ревматическая лихорадка.
- ◆ Менингит у детей старше 2 лет и у взрослых.
- ◆ Инфекционный эндокардит (обязательно в сочетании с гентамицином или стрептомицином).
- ◆ Сифилис.
- ◆ Лептоспироз.
- ◆ Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма).
- ◆ Сибирская язва.
- ◆ Анаэробные инфекции: газовая гангрена, столбняк.
- ◆ Актиномикоз.

Дозировка

Взрослые

При инфекциях средней тяжести и высокой чувствительности микрофлоры — 4–6 млн ЕД/сут в 4–6 введений в/м. При тонзиллофарингите — 500 тыс. ЕД каждые 8–12 ч в течение 10 дней. При тяжелых инфекциях — 6–12 млн ЕД/сут в 6 введений в/м или в/в. При менингите и эндокардите — 18–24 млн ЕД/сут в 6 введений в/в или в/м.

Дети

В/в или в/м 50–100 тыс. ЕД/кг массы тела/сут в 4 введения, при тонзиллофарингите — 25–50 тыс. ЕД/кг массы тела/сут в 2 введения в/м в течение 10 дней. При менингите — 300–400 тыс. ЕД/кг массы тела/сут в 6 введений в/в и/или в/м.

ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛЛИН

Препарат природного пенициллина, предназначенный для приема внутрь.

По спектру активности практически не отличается от пенициллина. По сравнению с пенициллином более кислотоустойчив. Биодоступность составляет 40–60% (несколько выше при приеме натощак). Препарат не создает высоких концентраций в крови: прием 0,5 г феноксиметилпенициллина внутрь примерно соответствует введению 300 тыс. ЕД пенициллина в/м. $T_{1/2}$ пенициллина в/м — около 1 ч.

Нежелательные реакции

- ◆ Аллергические реакции (см. *Бензилпенициллин*).
- ◆ Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — боли или дискомфорт в животе, тошнота; реже рвота, диарея.

Показания

- ◆ Стреptококковые (БГСА) инфекции легкой и средней степени тяжести: тонзиллофарингит, инфекции кожи и мягких тканей.

- ◆ Круглогодичная профилактика ревматической лихорадки.
- ◆ Профилактика пневмококковых инфекций у лиц после спленэктомии.

Дозировка

Взрослые

По 0,25–0,5 г каждые 6 ч. При стрептококковом тонзиллофарингите по 0,25–0,5 г каждые 8–12 ч в течение 10 дней. Для профилактики ревматической лихорадки по 0,25 г каждые 12 ч. Принимать за 1 ч до еды.

Дети

Внутрь — 30–40 мг/кг массы тела/сут в 3–4 приема. При стрептококковом тонзиллофарингите по 0,125–0,25 г каждые 8–12 ч в течение 10 дней. Принимать за 1 ч до еды.

БЕНЗАТИН ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛЛИН

Производное феноксиметилпенициллина. По сравнению с ним более стабилен в ЖКТ, быстрее всасывается, лучше переносится. Биодоступность не зависит от пищи.

Показания

Стрептококковые (БГСА) инфекции легкой и средней степени тяжести:

- ◆ тонзиллофарингит;
- ◆ инфекции кожи и мягких тканей.

Дозировка

Взрослые и дети старше 10 лет

Внутрь — 3 млн ЕД/сут в 3–4 приема.

Дети до 10 лет

Внутрь — 50–100 тыс. ЕД/кг массы тела/сут в 3–4 приема.

Пролонгированные препараты пенициллина

К пролонгированным препаратам пенициллина, или так называемым депо-пенициллинам, относятся бензилпенициллина новокаиновая соль и бензатин бензилпенициллин, а также комбинированные препараты, созданные на их основе (табл. 2, 3).

Фармакокинетика

Депо-пенициллины представляют собой мелкокристаллические суспензии, которые предназначены для в/м введения. (Нельзя вводить в/в!) Медленно всасываются из места введения и не создают высоких концентраций в крови. Не проникают через ГЭБ.

Нежелательные реакции

- ◆ Аллергические реакции (см. *Бензилпенициллин*).
- ◆ Болезненность, инфильтраты в месте введения.
- ◆ Синдром Онэ (Hoigne) — ишемия и гангрена конечностей при случайном введении в артерию.
- ◆ Синдром Николау (Nicholau) — эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену.

Профилактика сосудистых осложнений: строгое соблюдение техники введения — в/м в верхний наружный квадрант ягодицы с помощью широкой иглы, при обязательном горизонтальном положении пациента. Перед введением необ-

ходимо потянуть поршень шприца на себя, чтобы убедиться в том, что игла не находится в сосуде.

Показания

- ◆ Инфекции, вызванные высокочувствительными к пенициллину микроорганизмами: стрептококковый (БГСА) тонзиллофарингит; сифилис (кроме нейросифилиса).
- ◆ Профилактика сибирской язвы после контакта со спорами (бензилпенициллина новокаиновая соль).
- ◆ Круглогодичная профилактика ревматической лихорадки.
- ◆ Профилактика дифтерии, стрептококкового цеплюлита.

БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА НОВОКАИНОВАЯ СОЛЬ

При в/м введении терапевтическая концентрация в крови поддерживается в течение 12–24 ч, однако она ниже, чем при введении эквивалентной дозы бензилпенициллина натриевой соли. $T_{1/2}$ — 6 ч. Обладает местноанестезирующим действием, противопоказан при аллергии на прокайн (новокаин). При передозировке возможны психические расстройства.

Дозировка

Взрослые

В/м — 600 тыс. – 1,2 млн ЕД/сут в 1–2 введения. Для профилактики сибирской язвы — по 1,2 млн ЕД каждые 12 ч в течение 2 мес.

Дети

В/м — 50–100 тыс. ЕД/кг массы тела/сут в 1–2 введения. Для профилактики сибирской язвы — по 25 тыс. ЕД/кг массы тела каждые 12 ч в течение 2 мес.

БЕНЗАТИН БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН

Действует более длительно, чем бензилпенициллина новокаиновая соль, до 3–4 нед. После в/м введения пиковая концентрация отмечается через 24 ч у детей и через 48 ч у взрослых. $T_{1/2}$ составляет несколько дней.

Фармакокинетические исследования отечественных препаратов бензатина бензилпенициллина, проведенные в Государственном научном центре антибиотиков, показали, что при их применении терапевтическая концентрация в сыворотке крови сохраняется не более 14 дней, что требует их более частого введения, чем зарубежного аналога — *Ретарпена*.

Дозировка

Взрослые

В/м — 1,2–2,4 млн ЕД однократно; при сифилисе — 2,4 млн ЕД/сут каждые 5–7 дней (2–3 введения); для профилактики ревматической лихорадки и стрептококкового цеплюлита — 1,2–2,4 млн ЕД 1 раз в мес.; для профилактики дифтерии — 1,2 млн ЕД однократно.

Дети

В/м — 1,2 млн ЕД однократно; для профилактики ревматической лихорадки — 600 тыс. 1 млн ЕД 1 раз в мес; для профилактики дифтерии — 600 тыс. ЕД однократно.

Таблица 2

Препараты природных пенициллинов

МНН*	Торговые наименования	Формы выпуска
Бензилпенициллин	Бензилпенициллин, Бензилпенициллин-КМП, Бензилпеницилина натриевая соль, Бензилпенициллина натриевая соль-Виал, Бензилпенициллина новокайновая соль	Флаконы по 250, 500 тыс. и 1 млн ЕД порошка для приготовления раствора для инъекций
		Флаконы по 600 тыс. порошка для приготовления раствора для в/м введения
Феноксиметилпенициллин	Феноксиметилпенициллин	Таблетки по 0,1 г, 0,25 г, 500 тыс. ЕД, 1 млн ЕД и 1,5 млн ЕД; сироп 400 тыс. ЕД/5 мл; гранулы для приготовления суспензии 400 тыс. ЕД/5 мл
Бензатин феноксиметилпенициллин	Осепен 750	Сироп 750 тыс. ЕД/5 мл
Бензатин бензилпенициллин	Бензатин бензилпенициллин, Бициллин-1, Ретарпен	Флаконы по 300 тыс., 600 тыс., 1,2 млн и 2,4 млн ЕД порошка для приготовления раствора для в/м введения

* МНН — международное непатентованное наименование (в этой и других таблицах).

Таблица 3

Комбинированные препараты

Торговое наименование	Состав	Дозировка	Формы выпуска
Бициллин-З	Бензилпенициллина натриевая (или калиевая) соль, бензилпенициллина новокайновая соль, бензатин бензилпенициллин	В/м — 1,2 млн ЕД однократно	Флаконы по 600 тыс. и 1,2 млн ЕД порошка для приготовления раствора для в/м введения
Бициллин-5	Бензилпенициллина новокайновая соль (1 часть), бензатин бензилпенициллин (4 части)	В/м — 1,5 млн ЕД однократно; для профилактики ревматической лихорадки — 1,5 млн ЕД 1 раз в месяц	Флаконы по 1,5 млн ЕД порошка для приготовления раствора для в/м введения

1.1.2. Изоксазолилпенициллины (антистафилококковые пенициллины)

Первым изоксазолилпенициллином, обладающим антистафилококковой активностью, являлся метициллин, который позже был снят с производства ввиду отсутствия преимуществ перед более новыми аналогами и нефротоксичности. В настоящее время основным препаратом этой группы в России является оксациллин (табл. 4). За рубежом применяются также нафциллин, клоксациллин, диклоксациллин и флуоксациллин.

ОКСАЦИЛЛИН

Спектр активности

Оксациллин устойчив к действию пенициллиназы, которую производят более 90% штаммов *S. aureus*. Поэтому они активны против пенициллинерезистентного *S. aureus* (PRSA) и ряда штаммов *S. epidermidis*, резистентных к действию природных пенициллинов, амино-, карбокси- и уреидопенициллинов. В этом заключается основное клиническое значение данного препарата.

В то же время оксациллин значительно менее активен в отношении стрептококков (включая *S. pneumoniae*). На большинство других чувствительных к пенициллину микроорганизмов, в том числе гонококки и энтерококки, он практически не действует.

Одной из серьезных проблем является распространение штаммов (особенно нозокомиальных) *S. aureus*, устойчивых к изоксазолилпенициллином и получивших, исходя из названия первого из них, аббревиатуру MRSA (*meticillin-resistant S. aureus*). Фактически они являются множественнорезистентными, так как устойчивы не только ко всем пенициллином, но и к цефалоспоринам, макролидам, тетрациклинам, линкозамидам, карбапенемам, фторхинолонам и другим антибиотикам.

Фармакокинетика

Устойчив в кислой среде, но всасывается в ЖКТ всего на 20–30%. Пища снижает биодоступность. По особенностям распределения существенно не отличается от бензилпенициллина, но высокая степень связывания с белками плазмы (около 95%) несколько ограничивает его проникновение в ткани, жидкости и полости организма. Плохо проходит через ГЭБ. Почти половина (до 45%) оксациллина метаболизируется в печени. Имеет двойной путь выведения — почками и через билиарную систему. $T_{1/2} = 0,5\text{--}0,7$ ч. При средней степени почечной и печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется. У больных муковисцидозом элиминируется в 3 раза быстрее, что отчасти связано с повышенной канальцевой секрецией.

Нежелательные реакции

- ◆ Аллергические реакции (см. *Бензилпенициллин*).
- ◆ ЖКТ — боли в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ◆ Умеренная гепатотоксичность — повышение активности трансамина в печени, особенно при введении высоких доз (более 6 г/сут); как правило, протекает бессимптомно, но иногда может сопровождаться лихорадкой, тошнотой, рвотой, эозинофилией (при биопсии печени находят признаки неспецифического гепатита).
- ◆ Снижение уровня гемоглобина, нейтропения.
- ◆ Транзиторная гематурия у детей.

Лекарственные взаимодействия

Антагонизм с рифампицином (не сочетать).

Не смешивать с аминогликозидами вследствие физико-химической несовместимости.

Холестирамин связывает оксациллин в ЖКТ и уменьшает его биодоступность при приеме внутрь.

Показания

Подтвержденные или предполагаемые стафилококковые инфекции различной локализации (при чувствительности к оксациллину или незначительном риске распространения метициллинерезистентности):

- ◆ инфекции кожи и мягких тканей;
- ◆ инфекции костей и суставов;
- ◆ пневмония;
- ◆ инфекционный эндокардит;
- ◆ менингит;
- ◆ сепсис.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — по 0,5 г каждые 6 ч за 1 ч до еды, парентерально — 4–12 г/сут в 4–6 введений.

Дети

Внутрь — 40–60 мг/сут (до 1,5 г/сут) в 3–4 приема; парентерально — 200–300 мг/кг массы тела/сут в 4–6 введений.

Таблица 4

Препарат изоксазолилпенициллинов

МНН	Торговое наименование	Формы выпуска
Оксациллин	Оксациллин	Таблетки по 0,25 г и 0,5 г; флаконы по 0,25 г и 0,5 г порошка для приготовления раствора для инъекций

1.1.3. Аминопенициллины

К аминопенициллином относятся ампициллин и амоксициллин (табл. 5, 6). По сравнению с природными пенициллинами и изоксазолилпенициллинами их антимикробный спектр расширен за счет некоторых грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и *H. influenzae*.

АМПИЦИЛЛИН

Отличия от пенициллина по спектру активности

- ◆ Действует на ряд грам(–) бактерий: *E. coli*, *P. mirabilis*, сальмонеллы, шигеллы (последние во многих случаях резистентны), *H. influenzae* (штаммы, не продуцирующие β -лактамазы).
- ◆ Более активен в отношении энтерококков (*E. faecalis*) и листерий.
- ◆ Несколько менее активен против стрептококков (БГСА, *S. pneumoniae*), спирохет, анаэробов.

Ампициллин не действует на грам(–) возбудителей нозокомиальных инфекций, таких как синегнойная палочка (*P. aeruginosa*), клебсиеллы, серрации, энтеробактеры, ацинетобактеры и др. Разрушается стафилококковой пенициллиназой, поэтому неактивен в отношении большинства стафилококков.

Фармакокинетика

Устойчив в кислой среде. Биодоступность — 30–40% при приеме натощак, при приеме после еды в 2 раза ниже. Пиковая концентрация в крови развивается через 1 ч после введения в/м и через 2 ч после приема внутрь. Распределяется во многие ткани и среды организма. Плохо проходит через ГЭБ, но при воспалении проницаемость увеличивается. Выводится с мочой (преимущественно) и с желчью, создавая в них высокие концентрации. $T_{1/2}$ — 1 ч.

Нежелательные реакции

- ◆ Аллергические реакции (см. *Бензилпенициллин*).
- ◆ ЖКТ — боли в животе, тошнота, рвота, чаще всего диарея.
- ◆ «Ампициллиновая» сыпь (у 5–10% пациентов), по мнению большинства специалистов, не связанная с аллергией на пенициллины. Сыпь имеет макулопапулезный характер, не сопровождается зудом и может пройти без отмены препарата. *Факторы риска:* инфекционный мононуклеоз (сыпь отмечается в 75–100% случаев), цитомегалия, хронический лимфолейкоз.

Лекарственные взаимодействия

При сочетании с аллопуринолом повышается риск «ампициллиновой» сыпи. Может снижать эффективность пероральных контрацептивов за счет нарушения энтерогепатической циркуляции входящих в их состав эстрогенов.

Нельзя смешивать с аминогликозидами вследствие физико-химической несовместимости.

Холестирамин связывает ампициллин в ЖКТ и уменьшает его биодоступность при приеме внутрь.

Показания

- ◆ Острые бактериальные инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) (средний отит, риносинусит — при необходимости парентерального введения).
- ◆ Внебольничная пневмония (при необходимости парентерального введения).
- ◆ Инфекции мочевыводящих путей (МВП) — цистит, пиелонефрит (не рекомендуется для эмпирической терапии ввиду высокого уровня резистентности возбудителей).
- ◆ Кишечные инфекции (сальмонеллез, шигеллез).
- ◆ Менингит.
- ◆ Инфекционный эндокардит.
- ◆ Лептоспироз.

Дозировка**Взрослые**

Внутрь — по 0,5 г каждые 6 ч за 1 ч до еды. Парентерально — 2–6 г/сут в 4 введения; при менингите и эндокардите — 8–12 г/сут в/в.

Дети

Внутрь — 30–50 мг/кг массы тела/сут в 4 приема. Парентерально — 50–100 мг/кг массы тела/сут в 4 введения; при менингите — 300 мг/кг массы тела/сут в 6 введений в/в.

Предупреждения

Ампициллин можно растворять только в воде для инъекций или в 0,9% растворе натрия хлорида. Необходимо использовать свежеприготовленные растворы. При хранении более 1 ч резко снижается активность препарата.

АМОКСИЦИЛЛИН

Представляет собой производное ампициллина с улучшенной фармакокинетикой.

Спектр активности

По антимикробному спектру амоксициллин близок к ампициллину (у микрофлоры отмечается перекрестная резистентность к обоим препаратам). Однако имеются и существенные отличия (*табл. 5*):

- ♦ амоксициллин — самый активный среди всех пероральных пенициллинов и цефалоспоринов в отношении *S. pneumoniae*, включая пневмококки с промежуточным уровнем резистентности к пенициллину;
- ♦ несколько сильнее, чем ампициллин, действует на *E. faecalis*;
- ♦ клинически неэффективен в отношении сальмонелл и шигелл, независимо от результатов определения чувствительности *in vitro*;
- ♦ высокоактивен *in vitro* и *in vivo* против *H. pylori*.

Аналогично ампициллину, амоксициллин разрушается β -лактамазами.

Фармакокинетика

При приеме внутрь всасывается быстрее и в 2–2,5 раза лучше, чем ампициллин. Пиковая концентрация в крови развивается через 30–60 мин, причем ее величина аналогична уровню, создаваемому при в/м введении такой же дозы ампициллина. Пища практически не влияет на всасывание амоксициллина. Наиболее высокую биодоступность (до 93%) имеет особая лекарственная форма — Солютаб (диспергируемые таблетки). Амоксициллин создает более высокие и более стабильные концентрации в крови и бронхолегочном секрете. После приема 3 г препарата он сохраняется в крови в течение 12 ч. В отличие от ампициллина амоксициллин активно секретируется с желудочным соком и создает в нем высокую концентрацию. В нижних отделах ЖКТ концентрации препарата низкие, поэтому его не рекомендуется применять при кишечных инфекциях. $T_{1/2} = 1\text{--}1,3$ ч.

Таблица 5

Сравнительная характеристика ампициллина и амоксициллина

	Ампициллин	Амоксициллин
Активность против:		
пневмококков	++	+++
<i>H. pylori</i>	+	+++
сальмонелл	++/+++	—
шигелл	+++	—
Биодоступность при приеме внутрь	40%	75–95%
Влияние пищи на биодоступность	↓ в 2 раза	Не влияет
Уровень в мокроте	Низкий	Высокий
Уровень в моче	Высокий	Очень высокий
Нежелательные реакции	Диарея (часто)	Диарея (редко)

Нежелательные реакции

- ♦ Аллергические реакции.
- ♦ «Ампициллиновая» сыпь.
- ♦ ЖКТ — в основном умеренный дискомфорт в животе, тошнота; диарея отмечается значительно реже, чем при использовании ампициллина.

Показания

- ♦ Инфекции ВДП — острый средний отит, острый риносинусит.
- ♦ Инфекции нижних дыхательных путей (НДП) — обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), внебольничная пневмония.
- ♦ Инфекции МВП — цистит, пиелонефрит (не рекомендуется для эмпирической терапии ввиду высокого уровня резистентности возбудителей).

- ◆ Эрадикация *H. pylori* (в комбинации с антисекреторными препаратами и другими антибиотиками).
- ◆ Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма).
- ◆ Профилактика инфекционного эндокардита.
- ◆ Профилактика сибирской язвы (у беременных и детей).

Предупреждения

Нельзя применять при терапии шигеллеза и сальмонеллеза.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — по 0,5–1,0 г каждые 8 ч независимо от приема пищи; для профилактики эндокардита — 3,0 г однократно, для профилактики сибирской язвы — по 0,5 г каждые 8 ч в течение 2 мес.

Дети

Внутрь — 30–60 мг/кг массы тела/сут в 3 приема; для профилактики сибирской язвы — 80 мг/кг массы тела в 3 приема в течение 2 мес.

Таблица 6

Препараты аминопенициллинов

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Ампициллин	Ампициллин, Ампициллин-АКОС, Ампициллин-Ферейн, Ампициллина натриевая соль, Ампициллина тригидрат	Таблетки и капсулы по 0,125 г и 0,25 г; гранулы для приготовления суспензии 0,125 г/5 мл и 0,25 г/5 мл; флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций
Амоксициллин	Амоксициллин, Амоксициллин Сандоз, Амосин, Оспамокс, Флемоксин Солютаб, Хиконцил	Таблетки по 0,25 г, 0,5 г и 1,0 г; таблетки диспергируемые по 0,125 г, 0,25 г, 0,5 г и 1,0 г; капсулы по 0,25 г и 0,5 г; порошок для приготовления суспензии 0,125 г/5 мл, 0,25 г/5 мл и 0,5 мг/5 мл; гранулы для приготовления суспензии 0,25 г/5 мл; порошок для приготовления раствора для приема внутрь 0,1 г/мл

1.1.4. Карбоксипенициллины

К карбоксипенициллинам относятся **карбенициллин** (снят с производства и в настоящее время не применяется) и **тикарциллин** (входит в состав комбинированного препарата тикарциллин/клавуланат, см. ниже). Их главным достоинством долгое время была активность в отношении *P. aeruginosa*, а также некоторых грамотрицательных бактерий, устойчивых к аминопенициллинам (энтеробактеры, протеи, морганелла и др.). Однако к настоящему времени карбоксипенициллины практически утратили свое «антисинегнойное» значение ввиду высокого уровня резистентности к ним синегнойной палочки и многих других микроорганизмов, а также плохой переносимости. Они имеют наибольшую нейротоксичность среди пенициллинов, могут вызывать нарушение agregации тромбоцитов, тромбоцитопению, нарушения электролитного баланса — гипернатриемию, гипокалиемию.

1.1.5. Уреидопенициллины

Уреидопенициллины включают **азлоциллин** (в настоящее время не применяется) и **пиперациллин** (используется в составе комбинированного препарата пиперациллин/тазобактам, см. ниже). По сравнению с карбоксипенициллинами они имеют более широкий antimикробный спектр и несколько лучше переносятся. Изначально были более активны, чем карбоксипенициллины, в отношении *P. aeruginosa*, однако в настоящее время большинство штаммов синегнойной палочки устойчивы к уреидопенициллинам.

1.1.6. Ингибиторозащищенные пенициллины

Основным механизмом развития резистентности бактерий к β -лактамным антибиотикам является выработка ими особых ферментов, β -лактамаз, которые разрушают β -лактамное кольцо — важнейший структурный элемент этих препаратов, обеспечивающий их бактерицидное действие. Данный защитный механизм оказывается одним из ведущих для таких важных в клиническом отношении возбудителей, как *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, *B. fragilis*, и многих других.

Упрощенно подходя к систематизации продуцируемых микроорганизмами β -лактамаз, их в зависимости от направленности действия можно разделить на несколько типов: 1) пенициллиназы, разрушающие пенициллины; 2) цефалоспориназы, разрушающие цефалоспорины I–II поколений; 3) β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), сочетающие свойства первых двух типов и плюс к этому разрушающие цефалоспорины III и IV поколений; 4) металло- β -лактамазы, разрушающие практически все β -лактамы (кроме монобактамов).

В целях преодоления указанного механизма резистентности были получены соединения, инактивирующие β -лактамазы: *клавулановая кислота* (*клавуланат*), *сульбактам* и *тазобактам*¹. На этой основе созданы комбинированные препараты, содержащие пенициллиновый антибиотик (ампициллин, амоксициллин, пиперациллин, тикарциллин) и один из ингибиторов β -лактамаз. Такие препараты получили название ингибиторозащищенных пенициллинов.

В результате сочетания пенициллинов с ингибиторами β -лактамаз восстанавливается природная (первичная) активность пенициллинов против многих стафилококков (кроме MRSA), грамотрицательных бактерий, неспорообразующих анаэробов, а также расширяется их antimикробный спектр за счет ряда грамотрицательных бактерий (клебицелла и др.) с природной устойчивостью к пенициллинам.

Следует подчеркнуть, что ингибиторы β -лактамаз позволяют преодолеть только один из механизмов резистентности бактерий. Поэтому, например, тазобактам не может повысить чувствительность *P. aeruginosa* к пиперациллину, так как резистентность в данном случае вызвана снижением проницаемости наружной мембранны микробной клетки для β -лактамов.

АМОКСИЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ

Препарат состоит из амоксициллина и клавуланата калия. Соотношение компонентов в препаратах для приема внутрь составляет от 2:1, 4:1 и 8:1, а для па-

¹ Ингибитором β -лактамаз нового поколения является недавно созданный авибактам.

рентерального введения — 5:1. Клавулановая кислота, применяющаяся в виде калиевой соли, относится к наиболее сильным ингибиторам микробных β -лактамаз. Поэтому амоксициллин в сочетании с клавуланатом не разрушается β -лактамазами, что значительно расширяет спектр его активности.

Спектр активности

Амоксициллин/клавуланат действует на все микроорганизмы, чувствительные к амоксициллину. Кроме того, в отличие от амоксициллина:

- ◆ обладает более высокой антистафилококковой активностью: действует на PRSA и некоторые штаммы *S. epidermidis*;
- ◆ действует на энтерококки, продуцирующие β -лактамазы;
- ◆ активен против грам(–) флоры, продуцирующей β -лактамазы (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и др.), кроме продуцентов БЛРС;
- ◆ обладает высокой антианаэробной активностью (включая *B. fragilis*).

Не действует на грам(–) бактерии, устойчивые к аминопенициллинам: *P. aeruginosa*, энтеробактер, цитробактер, серрацию, провиденцию, морганеллу.

Фармакокинетика

Оба компонента препарата хорошо всасываются при приеме внутрь. Биодоступность амоксициллина составляет 90%, клавуланата — 75%, не зависит от пищи. Пиковая концентрация в крови развивается через 1 ч после приема *per os*. Препарат очень хорошо распределяется в организме, быстро и в высоких концентрациях проникает в ткани и жидкости, включая легкие, плевральную и перitoneальную жидкость, среднее ухо, синусы. Плохо проходит через ГЭБ и ГОБ, в предстательную железу. Около 50% клавуланата метаболизируется в печени. Оба компонента выводятся преимущественно почками, создавая очень высокие концентрации в моче. $T_{1/2}$ составляет 1–1,3 ч.

Нежелательные реакции

См. Амоксициллин. Кроме того, за счет присутствия клавуланата в редких случаях (чаще у пожилых людей) возможны гепатотоксические реакции (повышение активности трансамина, лихорадка, тошнота, рвота).

Показания

- ◆ Бактериальные инфекции ВДП (острый и хронический риносинусит, острый средний отит, эпиглottит).
- ◆ Бактериальные инфекции НДП (обострение ХОБЛ, внебольничная пневмония).
- ◆ Инфекции желчевыводящих путей (ЖВП) (острый холецистит, холангит).
- ◆ Инфекции МВП (острый пиелонефрит, цистит).
- ◆ Интраабдоминальные инфекции.
- ◆ Инфекции органов малого таза.
- ◆ Инфекции кожи и мягких тканей (включая раневые инфекции после укусов).
- ◆ Инфекции костей и суставов.
- ◆ Периоперационная антибиотикопрофилактика.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — по 0,375–0,625 г каждые 8 ч или по 1,0 г каждые 12 ч (лучше во время еды). В/в (но не внутримышечно!) — по 1,2–2,4 г каждые 6–8 ч; для профилактики — 1,2 г за 30 мин до операции (если операция более 3 ч, то повторно через 4 ч).

Дети

Внутрь — 20–40 мг/кг массы тела/сут (по амоксициллину) в 3 приема. В/в — 40–60 мг/кг массы тела/сут (по амоксициллину) в 3 введения.

АМОКСИЦИЛЛИН/СУЛЬБАКТАМ

Препарат состоит из амоксициллина и сульбактама в соотношении 1:1 и 5:1 для приема внутрь и 2:1 для парентерального введения.

По спектру активности близок к амоксициллину/claveуланату. Сульбактам, кроме ингибирования β -лактамаз, проявляет умеренную активность в отношении *Neisseria* spp., *M. catarrhalis*, *Acinetobacter* spp.

По фармакокинетике не имеет значимых отличий от амоксициллина/claveуланата. Сульбактам метаболизируется в меньшей степени (до 25%), чем claveуланат.

Нежелательные реакции

См. Амоксициллин.

Показания

- ♦ Бактериальные инфекции ВДП (острый и хронический риносинусит, острый средний отит, эпиглоттит).
- ♦ Бактериальные инфекции НДП (обострение ХОБЛ, внебольничная пневмония).
- ♦ Инфекции ЖВП (острый холецистит, холангит).
- ♦ Инфекции МВП (острый пиелонефрит, цистит).
- ♦ Интраабдоминальные инфекции.
- ♦ Инфекции органов малого таза.
- ♦ Инфекции кожи и мягких тканей (включая раневые инфекции после укусов).
- ♦ Инфекции костей и суставов.
- ♦ Периоперационная антибиотикопрофилактика.

Имеет преимущество перед амоксициллином/claveуланатом при инфекциях, вызванных ацинетобактером.

Дозировка

Взрослые и дети старше 12 лет

Внутрь — по 0,25–0,5 г каждые 8 ч или 1,0 г каждые 12 ч; парентерально — 1,5 г каждые 8–12 ч.

Дети до 12 лет

Внутрь — до 2 лет: 0,125 г каждые 8 ч; 2–6 лет: 0,25 г каждые 8 ч; 6–12 лет: 0,25–0,5 г каждые 8 ч. Парентерально — до 2 лет: 40–60 мг/кг массы тела/сут в 3 введения; 2–6 лет: 0,25 г каждые 8 ч; 6–12 лет: 0,5 г каждые 8 ч.

АМПИЦИЛЛИН/СУЛЬБАКТАМ

Препарат состоит из ампициллина и сульбактама в соотношении 2:1. Для приема внутрь предназначено пролекарство *сультамициллин*, представляющий собой соединение ампициллина и сульбактама. Во время всасывания происходит гидролиз сультамициллина, при этом биодоступность ампициллина и сульбактама превышает таковую при приеме эквивалентной дозы обычного ампициллина.

Ампициллин/сульбактам по большинству параметров близок амоксициллину/claveуланату и амоксициллину/сульбактаму.

Нежелательные реакции**См. Ампициллин.****Показания**

- ◆ Бактериальные инфекции ВДП (острый и хронический риносинусит, острый средний отит, эпиглоттит).
- ◆ Бактериальные инфекции НДП (обострение ХОБЛ, внебольничная пневмония).
- ◆ Инфекции ЖВП (острый холецистит, холангит).
- ◆ Инфекции МВП (острый пиелонефрит, цистит).
- ◆ Интраабдоминальные инфекции.
- ◆ Инфекции органов малого таза.
- ◆ Инфекции кожи и мягких тканей (включая раневые инфекции после укусов).
- ◆ Инфекции костей и суставов.
- ◆ Периоперационная антибиотикопрофилактика.

Имеет преимущество перед амоксициллином/claveуланатом при инфекциях, вызванных ацинетобактером.

Дозировка**Взрослые**

Внутрь — по 0,375–0,75 г каждые 12 ч независимо от приема пищи; парентерально при легких формах инфекции — 1,5–3,0 г/сут, при инфекциях средней тяжести — до 6,0 г/сут, в тяжелых случаях — до 12,0 г/сут, в 3–4 введения.

Дети

Внутрь — 50 мг/кг массы тела/сут в 2 приема; парентерально — 150 мг/кг массы тела/сут в 3–4 введения.

Предупреждение

При введении в/м препарат следует разводить 1% раствором лидокаина.

ТИКАРЦИЛЛИН/КЛАВУЛАНАТ

Комбинация карбоксипенициллина тикарциллина с claveуланатом в соотношении 30:1. В отличие от ингибиторозащищенных аминопенициллинов действует на *P. aeruginosa* (но многие штаммы устойчивы) и превосходит их по активности в отношении нозокомиальных штаммов энтеробактерий.

Спектр активности

Грам(+) кокки: стафилококки (включая PRSA), стрептококки, энтерококки (но уступает по активности ингибиторозащищенным аминопенициллином).

Грам(−) палочки: представители семейства Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *C. diversus* и др.); *P. aeruginosa* (но не превосходит тикарциллин); неферментирующие бактерии — *S. maltophilia* (по активности превосходит другие β-лактамы).

Анаэробы: спорообразующие и неспорообразующие, включая *B. fragilis*.

Фармакокинетика

Применяется только в/в. По распределению в организме существенно не отличается от других пенициллинов. Выводится почками. $T_{1/2}$ — 1 ч, при почечной недостаточности значительно возрастает.

Нежелательные реакции

- ◆ Аллергические реакции (см. *Бензилпенициллин*).
- ◆ Нейротоксичность (тремор, судороги).
- ◆ Электролитные нарушения (гипернатриемия, гипокалиемия — особенно у пациентов с сердечной недостаточностью).
- ◆ Нарушение агрегации тромбоцитов.

Показания

Тяжелые, преимущественно нозокомиальные инфекции различной локализации, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой:

- ◆ инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
- ◆ осложненные инфекции МВП;
- ◆ интраабдоминальные инфекции;
- ◆ инфекции органов малого таза;
- ◆ инфекции кожи и мягких тканей;
- ◆ инфекции костей и суставов;
- ◆ сепсис.

Дозировка*Взрослые*

В/в капельно (за 30 мин) — по 3,2 г каждые 4–8 ч.

Дети

В/в капельно (за 30 мин) по 200–300 мг/кг массы тела/сут в 4–6 введений.

ПИПЕРАЦИЛЛИН/ТАЗОБАКТАМ

Комбинация уреидопенициллина пиперациллина с тазобактамом в соотношении 8:1. Тазобактам по степени ингибиции β -лактамаз превосходит сульбактам и примерно равнозначен клавуланату. Пиперациллин/тазобактам рассматривается как наиболее мощный ингибиторозащищенный пенициллин (табл. 7).

Спектр активности

Грам(+) кокки: стафилококки (включая PRSA), стрептококки, энтерококки.

Грам(−) палочки: представители семейства Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *C. diversus* и др.); *P. aeruginosa* (но не превосходит пиперациллин); неферментирующие бактерии — *S. maltophilia*.

Анаэrobы: спорообразующие и неспорообразующие, включая *B. fragilis*.

Фармакокинетика

Применяется только в/в. По распределению в организме существенно не отличается от других пенициллинов. До 30% пиперациллина метаболизируется в печени, тазобактам не подвергается метаболизму. Имеет двойной путь экскреции — через почки и через билиарную систему. $T_{1/2}$ — 1 ч.

Нежелательные реакции

См. *Тикарциллин/клавуланат*.

Показания

Тяжелые, преимущественно нозокомиальные инфекции различной локализации, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой:

- ◆ инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
- ◆ осложненные инфекции МВП;
- ◆ интраабдоминальные инфекции;
- ◆ инфекции органов малого таза;
- ◆ инфекции кожи и мягких тканей;
- ◆ инфекции костей и суставов;
- ◆ сепсис.

Дозировка

Взрослые и дети старше 12 лет

В/капельно (за 30 мин) — по 2,25–4,5 г каждые 6–8 ч.

Таблица 7

Препараты ингибиторозащищенных пенициллинов

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Амоксициллин/ клавуланат	Амовикомб, Амоксиклав, Амоксиван, Арлем, Аугментин, БактоКлав, Бетаклав, Верклав, Кламосар, Медоклав, Панклав 2Х, Рапиклав, Фибелла, Флемоклав Солютаб, Фораклав, Экоклав	Таблетки по 0,375 г, 0,625 г и 1,0 г. Таблетки диспергируемые по 156,25 мг, 312,5 мг и 0,625 мг. Порошок для приготовления суспензии 0,156 г/5 мл, 0,228 г/5 мл, 0,312 г/5 мл и 0,457 г/5 мл. Флаконы по 0,6 г и 1,2 г порошка для приготовления инфузионного раствора
Амоксициллин/ сульбактам	Трифамокс ИБЛ, Трифамокс ИБЛ ДУО	Таблетки по 0,125/0,125 г, 0,25/0,25, 0,5/0,5 г и 0,875/0,125 г. Порошок для приготовления суспензии 0,25 г/5 мл и 0,5 г/5 мл. Флаконы по 0,75 г и 1,5 г порошка для приготовления раствора для инъекций
Ампициллин/ сульбактам	Амписид, Либакцил, Сультасин	Таблетки по 0,375 г. Порошок для приготовления суспензии 0,25 г/5 мл. Флаконы по 0,375 г, 0,75 г, 1,0 г, 1,5 г и 3,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций
Тикарциллин/ клавуланат	Тиментин	Флаконы по 1,6 г и 3,2 г порошка для приготовления инфузионного раствора
Пиперациллин/ тазобактам	Сантаз, Тазоцин, Тазробида, Тациллин Дж	Флаконы по 2,25 г и 4,5 г порошка для приготовления инфузионного раствора

1.2. ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Цефалоспорины, введенные в клиническую практику в 60-х гг. прошлого века, представляют собой один из наиболее обширных классов антибиотиков. Сочетая высокую эффективность с низкой токсичностью, они широко применяются в клинической практике. Существуют различные принципы систематизации цефалоспоринов, однако в настоящее время наиболее общепринятой и удобной с практической точки зрения является классификация цефалоспоринов по поколениям, причем три первых представлены препаратами для перорального и парентерального введения (табл. 8). В ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра действия и по-

вышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности против стафилококков. Цефалоспорины IV и V поколений сочетают высокую активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Существенной особенностью препаратов последнего поколения, отличающей их от других цефалоспоринов и вообще всех β -лактамных антибиотиков, является активность против MRSA.

Таблица 8

Классификация цефалоспоринов

I поколение	II поколение	III поколение	IV поколение	V поколение
<i>Парентеральные</i>				
Цефазолин	Цефуроксим	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтазидим Цефоперазон Цефоперазон/сульбактам	Цефепим	Цефтаролин Цефтобипрол
<i>Пероральные</i>				
Цефалексин	Цефуроксима аксетил Цефаклор	Цефиксим Цефтибутен Цефдиторен		

Общие свойства

- ♦ Мощное бактерицидное действие.
- ♦ Широкий спектр активности (кроме цефалоспоринов I поколения), включающий многие клинически значимые грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы.
- ♦ Устойчивость к β -лактамазам *S. aureus*.
- ♦ Чувствительность к БЛРС.
- ♦ Отсутствие активности против MRSA (кроме цефалоспоринов V поколения), энтерококков и листерий.
- ♦ Синергизм с аминогликозидами.
- ♦ Низкая токсичность.
- ♦ Широкий терапевтический диапазон.
- ♦ Перекрестная аллергия с пенициллинами у 5–10% пациентов.

Нежелательные реакции

В целом цефалоспорины хорошо переносятся и, как правило, не вызывают серьезных нежелательных реакций. При их применении возможны следующие неблагоприятные эффекты.

- ♦ Аллергические реакции — крапивница, кореподобная сыпь, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, анафилактический шок. У пациентов с аллергией на пенициллины риск развития аллергических реакций на цефалоспорины (особенно I поколения) увеличивается в 4 раза. В результате в 5–10% случаев может отмечаться перекрестная аллергия. Поэтому при наличии в анамнезе указаний на аллергические реакции не-

медленного типа (крапивница, анафилактический шок и др.) на пенициллины цефалоспорины I поколения противопоказаны.

- ◆ Гематологические реакции — положительная проба Кумбса, в редких случаях — лейкопения, эозинофилия. При применении цефоперазона возможно развитие гипопротромбинемии.
- ◆ Повышение активности трансаминаз.
- ◆ ЖКТ — боли в животе, тошнота, рвота, диарея.

1.2.1. Цефалоспорины I поколения

Цефалоспорины I поколения имеют узкий спектр антимикробной активности. Наибольшее клиническое значение имеет их действие на грамположительные кокки, за исключением MRSA и энтерококков. В то же время они могут разрушаться β -лактамазами многих грамотрицательных бактерий, поэтому значительно слабее, чем цефалоспорины II и особенно III–V поколений, действуют на соответствующие микроорганизмы. Основным представителем парентеральных цефалоспоринов I является цефазолин¹, пероральных — цефалексин (табл. 9).

ЦЕФАЗОЛИН

Спектр активности

Грам(+) кокки: стрептококки, стафилококки (включая PRSA); на пневмококки действует слабее, чем аминопенициллины и цефалоспорины последующих поколений.

Грам(–) кокки: гонококки и менингококки чувствительны *in vitro*, но клинического значения это не имеет.

Грам(–) палочки: *E. coli*, *P. mirabilis*. По активности в отношении этих возбудителей цефазолин уступает цефалоспоринам последующих поколений.

Не действует на MRSA, энтерококки, листерии, β -лактамазопродуцирующие штаммы *H. influenzae*, синегнойную палочку. Устойчивы также анаэробы (за исключением анаэробов ротовой полости).

Фармакокинетика

При парентеральном введении распределяется во многих тканях и секретах. Высокие концентрации отмечаются в легких, почках, печени, мышцах, коже, мягких тканях, костях, синовиальной, перикардиальной, плевральной и перitoneальной жидкостях. Плохо проходит через ГЭБ, ГОБ, в предстательную железу. Выводится почками. $T_{1/2}$ составляет около 2 ч.

Показания

- ◆ Инфекции кожи и мягких тканей.
- ◆ Инфекции костей и суставов.
- ◆ Периоперационная антибиотикопрофилактика.

¹ Ранее использовавшиеся препараты цефалоридин, цефалотин и др. сегодня не применяются в связи с отсутствием микробиологических и фармакокинетических преимуществ перед цефазолином, а также худшим профилем переносимости.

Противопоказания

Аллергическая реакция на цефалоспорины.

Дозировка*Взрослые*

Парентерально — 2,0–6,0 г/сут в 2–3 введения; для профилактики — 1,0–2,0 г за 0,5–1 ч до операции (если операция более 3 ч, повторно через 4 ч).

Дети

Парентерально — 50–100 мг/кг массы тела/сут в 2–3 введения.

ЦЕФАЛЕКСИН**Спектр активности**

Грам(+) кокки: стрептококки, стафилококки (включая PRSA).

Грам(–) палочки: *E. coli*, *P. mirabilis*.

Фармакокинетика

Обладает высокой биодоступностью (95%), но высоких концентраций в крови и большинстве органов и тканей не создает. Наиболее высокие уровни отмечаются в костях, плевральной жидкости, желчи, моче. $T_{1/2}$ — 1 ч.

Показания

- ♦ Стрептококковый (БГСА) тонзиллофарингит.
- ♦ Инфекции кожи и мягких тканей.
- ♦ Инфекции костей и суставов.

Дозировка*Взрослые*

Внутрь — по 0,5–1,0 г каждые 6 ч; при стрептококковом тонзиллофарингите — по 0,5 г каждые 12 ч в течение 10 дней.

Дети

Внутрь — 45 мг/кг массы тела/сут в 3 приема; при стрептококковом тонзиллофарингите — 12,5–25 мг/кг массы тела каждые 12 ч в течение 10 дней.

Таблица 9

Препараты цефалоспоринов I поколения

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Цефазолин	Золин, Интразолин, Лизолин, Нацеф, Орпин, Цезолин, Цефазолин, Цефазолин-АКОС, Цефазолин Сандоз, Цефазолин Ферейн, Цефазолин Эльфа, Цефамезин	Флаконы по 0,25 г, 0,5 г и 1,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций
Цефалексин	Цефалексин, Экоцефрон	Таблетки и капсулы по 0,25 г и 0,5 г. Порошок для приготовления суспензии 0,125 г/5 мл и 0,25 г/5 мл

1.2.2. Цефалоспорины II поколения

Главное клинически значимое отличие цефалоспоринов II поколения от препаратов I поколения — более высокая активность в отношении грамотрицательной флоры. Основным парентеральным препаратом этого поколения явля-

ется цефуроксим, к пероральным относятся цефуроксим аксетил и цефаклор (табл. 10).

ЦЕФУРОКСИМ

Спектр активности

Грам(+) кокки: стафилококки (по активности близок цефазолину); стрептококки — БГСА; по активности против *S. pneumoniae* несколько превосходит цефазолин (действует на штаммы с умеренной устойчивостью к пенициллину, пенициллинорезистентные пневмококки устойчивы).

Грам(−) бактерии: более активен, чем цефалоспорины I поколения, в отношении *E. coli* и *P. mirabilis*; действует на *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, некоторые штаммы клебсиелл, *P. vulgaris*, *C. diversus*.

Как и цефалоспорины I поколения, неактивен против MRSA, синегнойной палочки, серрации, провиденции, морганеллы, ацинетобактеров, большинства анаэробов. Аналогично всем другим цефалоспоринам разрушается БЛРС.

Фармакокинетика

При парентеральном введении хорошо распределяется в организме, проинка во многие органы и ткани. Создает высокие концентрации в легких, почках, печени, мышцах, коже, мягких тканях, костях, синовиальной, периартикулярной, плевральной и перитонеальной жидкостях. Проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга. Выводится преимущественно с мочой. $T_{1/2}$ — 1,5 ч.

Показания

- Бактериальные инфекции ВДП (острый риносинусит, острый средний отит).
- Бактериальные инфекции НДП (обострение ХОБЛ, внебольничная пневмония).
- Инфекции МВП.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции костей и суставов.
- Периоперационная антибиотикопрофилактика.

Предупреждение

При менингите не используется ввиду большей эффективности цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Дозировка

Взрослые

Парентерально — 2,25–4,5 г/сут в 3 введения; для профилактики — 1,5 г за 0,5–1 ч до операции (если операция более 3 ч, повторно через 4 ч).

Дети

Парентерально — 50–100 мг/кг массы тела/сут в 3–4 введения.

ЦЕФУРОКСИМА АКСЕТИЛ

Ацетоксигестиловый эфир цефуроксина для приема внутрь, представляющий собой пролекарство. Наличие этой формы препарата позволяет применять цефуроксим методом ступенчатой терапии: сначала цефуроксим натрий — парентерально, затем цефуроксим аксетил — внутрь.

Спектр активности

Клиническое значение имеет активность в отношении следующих возбудителей.

Грам(+) кокки: стрептококки (в том числе пневмококки, кроме пенициллинорезистентных), стафилококки (включая PRSA).

Грам(−) палочки: *E. coli*, *P. mirabilis*, а также *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, включая β -лактамазообразующие штаммы.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ. При этом биодоступность его выше при приеме во время или сразу после еды (52–70%), чем натощак (33–37%). В процессе всасывания препарат гидролизуется с высвобождением цефуроксина. Выбрасывается с мочой. $T_{1/2}$ — около 1,5 ч.

Показания

- ◆ Бактериальные инфекции ВДП (стрептококковый тонзиллофарингит, острый риносинусит, острый средний отит).
- ◆ Бактериальные инфекции НДП (обострение ХОБЛ, внебольничная пневмония).
- ◆ Инфекции МВП.
- ◆ Инфекции кожи и мягких тканей.
- ◆ Инфекции костей и суставов.

Дозировка*Взрослые*

Внутрь — по 0,25–0,5 г каждые 12 ч во время еды; при стрептококковом тонзиллофарингите — 0,25 г каждые 12 ч во время еды в течение 10 дней.

Дети

Внутрь — 30 мг/кг массы тела/сут в 2 приема; при стрептококковом тонзиллофарингите — 20 мг/кг массы тела/сут в 2 приема во время еды в течение 10 дней; при среднем отите — 40 мг/кг массы тела/сут в 2 приема.

ЦЕФАКЛОП**Отличия от цефуроксина аксетила:**

- ◆ менее активен в отношении *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp.;
- ◆ менее активен в отношении *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (так как менее устойчив к действию продуцируемых ими β -лактамаз);
- ◆ более высокая биодоступность — 95%, не зависит от пищи;
- ◆ создает меньшие концентрации в жидкости среднего уха;
- ◆ более короткий $T_{1/2}$ — 0,5–1 ч.

Показания

- ◆ Бактериальные инфекции ВДП (стрептококковый тонзиллофарингит, острый риносинусит).
- ◆ Бактериальные инфекции НДП (обострение ХОБЛ, внебольничная пневмония).
- ◆ Инфекции МВП.
- ◆ Инфекции кожи и мягких тканей.
- ◆ Инфекции костей и суставов.

Предупреждение

Поскольку цефаклор не создает высоких концентраций в среднем ухе, его не следует применять при остром среднем отите.

Дозировка**Взрослые**

Внутрь — по 0,25–0,5 г каждые 8 ч (при стрептококковом тонзиллофарингите в течение 10 дней).

Дети

Внутрь — 20–40 мг/кг массы тела/сут в 2–3 приема (при стрептококковом тонзиллофарингите в течение 10 дней).

Таблица 10

Препараты цефалоспоринов II поколения

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Цефуроксим	Аксетин, Зинацеф, Ксорим, Проксим, Цефроксим Дж, Цефурабол, Цефурозин, Цефуроксим, Цефурус	Флаконы по 0,25 г, 0,75 г и 1,5 г порошка для приготовления раствора для инъекций в виде натриевой соли
Цефуроксим аксетил	Аксосеф, Зиннат, Цетил Люпин, Цефуротек	Таблетки по 0,125 г, 0,25 г и 0,5 г. Гранулы для приготовления суспензии 0,125 г/5 мл и 0,25 г/5 мл
Цефаклор	Цефаклор Штада	Таблетки по 0,5 г. Капсулы по 0,25 г и 0,5 г. Порошок для приготовления суспензии 0,125 г/5 мл и 0,25 г/5 мл. Суспензия 0,125 г/5 мл

1.2.3. Цефалоспорины III поколения

Благодаря большей устойчивости к β -лактамазам цефалоспорины III поколения обладают более высокой, чем препараты I–II поколений, активностью в отношении грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae, включая многие нозокомиальные полирезистентные штаммы. Некоторые из цефалоспоринов III поколения (цефтазидим, цефоперазон) активны против *P. aeruginosa*. В отношении стафилококков их активность несколько ниже, чем у цефалоспоринов I поколения.

Цефалоспорины III поколения не действуют на MRSA, энтерококки и листерии, имеют низкую антианаэробную активность, разрушаются БЛРС.

Парентеральные цефалоспорины III поколения достаточно широко используются при лечении как внебольничных, так и нозокомиальных инфекций, вызванных чувствительной микрофлорой.

При тяжелых и смешанных инфекциях парентеральные цефалоспорины III поколения используют в сочетании с амикацином, метронидазолом, ванкомицином. При лечении внебольничной пневмонии их часто применяют в комбинации с макролидами или респираторными фторхинолонами.

Пероральные цефалоспорины III поколения применяют при среднетяжелых внебольничных инфекциях, а также в качестве второго этапа ступенчатой терапии после назначения парентеральных препаратов.

Парентеральные цефалоспорины III поколения

К парентеральным цефалоспоринам III поколения относятся цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон и цефоперазон/сульбактам (табл. 11).

ЦЕФОТАКСИМ

Первый так называемый «базовый» цефалоспорин III поколения. В течение многих лет рассматривался как «золотой стандарт» парентеральных цефалоспоринов III поколения и имел среди них наиболее широкое применение. В последние годы использование цефотаксима несколько сократилось при параллельном увеличении потребления другого «базового» препарата цефтриаксона, имеющего некоторые преимущества.

Спектр активности

- Грам(+) кокки: стрептококки (в том числе многие пенициллинорезистентные *S. pneumoniae* и зеленящие стрептококки); стафилококки (но действует слабее, чем цефазолин).
- Грам(−) кокки: *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *M. catarrhalis* (включая β -лактамазопродуцирующие штаммы).
- Грам(−) палочки: *E. coli*, *Proteus* spp., *H. influenzae*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., цитробактеры, серрации, провиденции и др., не продуцирующие БЛРС.
- Анаэrobы: преимущественно анаэробные кокки (пептострептококки и др.); неактивен против *B. fragilis*.

Фармакокинетика

При парентеральном введении хорошо распределяется в организме. Проникает в различные ткани и органы, хорошо проходит через ГЭБ. Большая часть препарата метаболизируется в печени, причем один из метаболитов — дезацетилцефотаксим — обладает антимикробной активностью (несколько меньшей, чем сам цефотаксим), что пролонгирует действие препарата и дает возможность применять его через 8-часовые интервалы при среднетяжелых инфекциях. Метаболиты и неизмененная часть цефотаксима (26–30%) выводятся почками. $T_{1/2}$ составляет около 1 ч.

Показания

- ◆ Тяжелые инфекции ВДП (острый и хронический риносинусит — при необходимости парентерального лечения).
- ◆ Тяжелые инфекции НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония).
- ◆ Инфекции ЖВП.
- ◆ Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции МВП.
- ◆ Интраабдоминальные инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- ◆ Инфекции органов малого таза (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- ◆ Генерализованный сальмонеллез.
- ◆ Тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- ◆ Бактериальный менингит.

- ◆ Сепсис.
- ◆ Гонорея.

Дозировка

Взрослые

Парентерально — 3–8 г/сут в 2–3 введения; при менингите — 12–16 г/сут в 4 введения; при острой гонорее — 0,5 г в/м однократно. При в/м введении растворять в 1% р-ре лидокаина.

Дети

Парентерально — 50–100 мг/кг массы тела/сут в 3 введения; при менингите — 200 мг/кг массы тела/сут в 4–6 введений. При менингите у новорожденных сочетают с ампициллином, который активен против листерий.

ЦЕФТРИАКСОН

По спектру активности сходен с цефотаксимом.

Отличия касаются особенностей фармакокинетики:

- ◆ среди цефалоспоринов имеет самый длительный $T_{1/2}$ (5–7 ч), поэтому вводится 1 раз в сутки, при менингите — 1–2 раза в сутки;
- ◆ высокая степень связывания с белками плазмы (93–96%);
- ◆ двойной путь выведения (с мочой и с желчью), поэтому при почечной недостаточности не требуется коррекции режима дозирования (коррекция проводится только у пациентов, имеющих и печеночную, и почечную недостаточность).

Показания

- ◆ Тяжелые инфекции ВДП (острый и хронический риносинусит, острый средний отит — при необходимости парентерального лечения).
- ◆ Тяжелые инфекции НДП (внебольничная и нозокомиальная пневмония).
- ◆ Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции МВП.
- ◆ Интраабдоминальные инфекции (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- ◆ Инфекции органов малого таза (в сочетании с антианаэробными препаратами).
- ◆ Генерализованный сальмонеллез.
- ◆ Тяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.
- ◆ Менингит.
- ◆ Инфекционный эндокардит.
- ◆ Сепсис.
- ◆ Гонорея.
- ◆ Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма).

Предупреждение

Не следует использовать при инфекциях ЖВП, так как может выпадать в виде солей желчи (псевдохолелитиаз).

Не рекомендуется применять у новорожденных ввиду возможности вытеснения билирубина из связи с альбуминами плазмы и риска развития ядерной желтухи.

Дозировка

Взрослые

Парентерально — 1,0–2,0 г/сут в однократное введение; при менингите — 2,0–4,0 г/сут в 1–2 введения; при острой гонорее — 0,25 г в/м однократно. При в/м введении растворять в 1% р-ре лидокаина.

Дети

Парентерально — 20–75 мг/кг массы тела/сут в 1–2 введения; при менингите — 100 мг/кг массы тела/сут в 2 введения (не более 4,0 г/сут); при остром среднем отите — 50 мг/кг массы тела/сут в/м в течение 3 дней (не более 1,0 г на введение).

ЦЕФТАЗИДИМ

Отличия от цефотаксима:

- ♦ высокоактивен против *P. aeruginosa* (часто превосходит пиперациллин, аминогликозиды II–III поколения и ципрофлоксацин) и других неферментирующих бактерий (*S. maltophilia*);
- ♦ менее активен в отношении грамположительных кокков (стафилококков, пневмококков);
- ♦ имеет более длительный $T_{1/2}$ — 2 ч.

Показания

- ♦ Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции различной локализации при подтвержденной или вероятной этиологической роли *P. aeruginosa* и некоторых других неферментирующих микроорганизмов.
- ♦ Инфекции на фоне нейтропении и иммунодефицита (в том числе нейтропеническая лихорадка).

Дозировка

Взрослые

В/в — 3,0–4,0 г/сут в 2–3 введения; при менингите — 6,0 г/сут в 3 введения.

Дети

В/в — 30–100 мг/кг массы тела/сут в 2–3 введения; при менингите — 200 мг/кг массы тела/сут в 3 введения.

ЦЕФОПЕРАЗОН

Отличия от цефотаксима:

- ♦ действует на *P. aeruginosa* (но несколько слабее, чем цефтазидим) и другие неферментирующие бактерии;
- ♦ имеет двойной путь выведения: с желчью (в основном) и с мочой, поэтому при почечной недостаточности не требуется коррекции режима дозирования;
- ♦ хуже проникает через ГЭБ;
- ♦ имеет более длительный $T_{1/2}$ — 2 ч.

Показания

- ♦ Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции различной локализации при подтвержденной или вероятной этиологической роли *P. aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов.
- ♦ Инфекции на фоне нейтропении и иммунодефицита (в том числе нейтропеническая лихорадка).

Предупреждения

Может вызывать гипопротромбинемию.

Во время лечения цефоперазоном нельзя употреблять алкогольные напитки вследствие риска развития дисульфирамоподобного эффекта, который сохраняется в течение нескольких дней после отмены препарата.

Ввиду того что цефоперазон недостаточно хорошо проникает через ГЭБ, его не следует применять при менингите.

Дозировка**Взрослые**

Парентерально — 4–12 г/сут в 2–3 введения (при синегнойной инфекции вводится каждые 6 ч).

Дети

Парентерально — 50–100 мг/кг массы тела/сут в 2–3 введения.

ЦЕФОПЕРАЗОН/СУЛЬБАКТАМ

Представляет собой комбинацию цефоперазона с ингибитором β -лактамаз сульбактамом в соотношении 1:1. В течение многих лет являлся единственным ингибиторозащищенным цефалоспорином¹.

По сравнению с цефоперазоном значительно более активен в отношении микроорганизмов, вырабатывающих β -лактамазы, — грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae, ацинетобактеров (за счет присутствия сульбактама). В отличие от других цефалоспоринов хорошо действует на *B. fragilis*.

Таблица 11

Препараты парентеральных цефалоспоринов III поколения

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Цефотаксим	<i>Интратаксим</i> , <i>Кефотекс</i> , <i>Клафоран</i> , <i>Лифоран</i> , <i>Оритакс</i> , <i>Такс-О-Бид</i> , <i>Талцеф</i> , <i>Цетакс</i> , <i>Цефабол</i> , <i>Цефосин</i> , <i>Цефотаксим</i> , <i>Цефотаксим-Виал</i> , <i>Цефотаксим-ЛЕКСВМ</i>	Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций
Цефтриаксон	<i>Азаран</i> , <i>Аксоне</i> , <i>Бетаспорина</i> , <i>Биотраксон</i> , <i>Ифицеф</i> , <i>Лендацин</i> , <i>Лифаксон</i> , <i>Медаксон</i> , <i>Офрамакс</i> , <i>Роцефин</i> , <i>Стерицеф</i> , <i>Терцеф</i> , <i>Тороцеф</i> , <i>Цефатрин</i> , <i>Цефограм</i> , <i>Цефтриабол</i> , <i>Цефтриаксон</i> , <i>Цефтриаксон-Виал</i> , <i>Цефтриаксон Дансон</i> , <i>Цефтриаксон-Джодас</i> , <i>Цефтриаксон ЛЕКСВМ</i> , <i>Цефтриаксон Эльфа</i>	Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций
Цефтазидим	<i>Бестум</i> , <i>Вицеф</i> , <i>Орзид</i> , <i>Фортазим</i> , <i>Фортум</i> , <i>Цефзид</i> , <i>Цефтазидим</i> , <i>Цефтазидим-АКОС</i> , <i>Цефтазидим-Виал</i> , <i>Цефтазидим-Джодас</i> , <i>Цефтазидим Прайзер</i> . <i>Цефтидин</i>	Флаконы по 0,25 г, 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления инфузионного раствора
Цефоперазон	<i>Мовопериз</i> , <i>Операз</i> , <i>Цеперон Дж</i> , <i>Цефобид</i> , <i>Цефоперабол</i> , <i>Цефоперазон</i> , <i>Цефопера- зон-Аджио</i> , <i>Цефоперус</i>	Флаконы по 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций с приложением растворителя (вода для инъекций)
Цефоперазон/ сульбактам	<i>Бакперзон</i> , <i>Пактоцеф</i> , <i>Сульмовер</i> , <i>Сульперазон</i> , <i>Сульперациф</i> , <i>Сульцеф</i> , <i>Цебанекс</i> , <i>Цефбактам</i>	Флаконы по 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций

¹ Завершены клинические испытания двух новых ингибиторозащищенных цефалоспоринов — цефтазидима/авибактама и цефтолозана/тазобактама, по результатам которых эти препараты получили одобрение Управления по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для применения в клинической практике.

и другие неспорообразующие анаэробы, поэтому при инфекциях брюшной полости и малого таза может применяться в виде монотерапии. По активности в отношении синегнойной палочки соответствует цефоперазону.

По другим параметрам (фармакокинетика, нежелательные реакции) цефоперазон/сульбактам не отличается от цефоперазона.

Показания

- ♦ Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные по лирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой:
 - интраабдоминальные инфекции;
 - инфекции органов малого таза;
 - инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
 - осложненные инфекции МВП;
 - сепсис.
- ♦ Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

Дозировка

Взрослые

Парентерально — 4,0–8,0 г/сут в 2 введения.

Дети

Парентерально — 40–80 мг/кг массы тела/сут в 2–3 введения.

Пероральные цефалоспорины III поколения

Пероральные цефалоспорины III поколения представлены препаратами цефиксим, цефтибутен и цефдиторен (табл. 12).

ЦЕФИКСИМ

Спектр активности

По сравнению с пероральными цефалоспоринами II поколения проявляет более высокую активность в отношении грамотрицательной флоры *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae* и некоторых представителей семейства Enterobacteriaceae. Хорошо действует на стрептококки, однако на *S. pneumoniae* несколько слабее, чем цефуроксим. Практически неактивен против стафилококков.

Фармакокинетика

Биодоступность при приеме внутрь составляет около 50% и не зависит от пищи. Распределяется аналогично другим цефалоспоринам. Не проникает через ГЭБ. Выводится преимущественно с мочой и частично с желчью. $T_{1/2}$ составляет 3–4 ч.

Показания

- ♦ Инфекции ВДП (острый риносинусит, острый средний отит).
- ♦ Обострение ХОБЛ.
- ♦ Инфекции МВП.
- ♦ Шигеллез.
- ♦ Гонорея.
- ♦ Пероральный этап ступенчатой терапии после применения парентеральных цефалоспоринов III–IV поколения.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — 0,4 г/сут в 1–2 приема.

Дети старше 6 мес.

Внутрь — 8 мг/кг массы тела/сут в 1–2 приема.

ЦЕФТИБУТЕН

Отличия от цефаксима:

- ◆ не имеет значимой активности в отношении пневмококков;
- ◆ более высокая биодоступность — 65%;
- ◆ экскретируется преимущественно почками.

Показания

- ◆ Обострение ХОБЛ, вызванное *H. influenzae* или *M. catarrhalis*.
- ◆ Инфекции МВП.
- ◆ Пероральный этап ступенчатой терапии после применения парентеральных цефалоспоринов III–IV поколения.

Дозировка

Взрослые

Внутрь — 0,4 г/сут в один прием.

Дети

Внутрь — 9 мг/кг массы тела/сут в 1–2 приема.

ЦЕФДИТОРЕН

Среди всех пероральных цефалоспоринов имеет наиболее сбалансированный спектр активности в отношении возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей и инфекций кожи и мягких тканей. Выпускается в виде пролекарства — цефдиторена пивоксила.

Спектр активности

Основное клиническое значение имеет активность против стрептококков (включая *S. pneumoniae*, БГСА и др.), *S. aureus* (кроме MRSA), *H. influenzae* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы), *M. catarrhalis*. По активности в отношении пневмококков (в том числе промежуточно резистентных и резистентных к пенициллину) цефдиторен превосходит все другие пероральные и даже парентеральные цефалоспорины. Чувствительны многие представители Enterobacteriaceae (кроме штаммов, продуцирующих БЛРС, а также гиперпродуцентов хромосомных β-лактамаз класса C и карбапенемаз).

Фармакокинетика

После приема внутрь около 75% цефдиторена пивоксила всасывается и полностью гидролизуется с высвобождением свободного цефдиторена. Биодоступность при приеме натощак или с нежирной пищей составляет 14 и 16% соответственно. При приеме с пищей с высоким содержанием жиров она возрастает до 25%. Максимальная концентрация в крови и площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) увеличиваются при этом соответственно на 50 и 70%. Связывание с белками плазмы — 88%. Препарат хорошо распределяется в организме, проникает в различные органы и ткани: жидкость, выстилающую альвеолы, миндалины, кожу, слизистую бронхов. Практически не метаболизируется, выводится почками в неизмененном виде. $T_{1/2}$ составляет 1,4–1,7 ч, при нарушении функции почек может возрастать до 2,7–4,7 ч, что требует коррекции режима дозирования.

Показания

- Инфекции ВДП — острый тонзиллофарингит, острый синусит.
- Инфекции НДП — обострение хронического бронхита/ХОБЛ, внебольничная пневмония.
- Неосложненные инфекции кожи и мягких тканей.

Дозировка

Взрослые и дети старше 12 лет

Внутрь (во время еды) — по 0,2 г каждые 12 ч; при внебольничной пневмонии — по 0,2–0,4 г каждые 12 ч.

Таблица 12

Препараты пероральных цефалоспоринов III поколения

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Цефексим	<i>Панцеф, Супракс, Супракс Солютаб</i>	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 0,4 г; таблетки диспергируемые по 0,4 г; капсулы по 0,2 г и 0,4 г; гранулы для приготовления суспензии 100 мг/5 мл
Цефтибутен	<i>Цедекс</i>	Капсулы по 0,4 г; порошок для приготовления суспензии 180 мг/5 мл
Цефдиторен	<i>Спектрацеф</i>	Таблетки по 0,2 г и 0,4 г

1.2.4. Цефалоспорины IV поколения

К цефалоспоринам IV поколения относятся цефепим (*табл. 13*) и цефпиром¹, близкие по многим свойствам. Цефалоспорины IV поколения характеризуются большей устойчивостью, чем все другие цефалоспорины, к действию хромосомных и плазмидных β -лактамаз класса AmpC, которые распространены у нозокомиальных штаммов энтеробактера и цитробактера. Благодаря особенностям химической структуры обладают повышенной способностью проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий.

По сравнению с цефалоспоринами III поколения более активны против грам-положительных кокков (но не действуют на MRSA и энтерококки), грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae и *P. aeruginosa*.

ЦЕФЕПИМ**Спектр активности**

Грам(+) кокки: стрептококки (в том числе пенициллинорезистентные пневмококки); стафилококки (кроме MRSA). Энтерококки устойчивы.

Грам(−) кокки: *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *M. catarrhalis*, включая β -лактамазоподуцирующие штаммы.

Грам(−) палочки: представители семейства Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и др.), включая ряд штаммов, резистентных к цефалоспоринам III поколения;

¹ Не зарегистрирован в РФ.

H. influenzae;*P. aeruginosa* (включая некоторые штаммы, резистентные к цефазидиму).

Анаэробы: преимущественно анаэробные кокки (пептострептококки и др.); не действует на *B. fragilis*.

Фармакокинетика

При в/в введении хорошо распределяется в организме, проникает во многие органы, такни, среды, проходит через ГЭБ. Экскретируется в основном в неизмененном виде почками. Т_{1/2} составляет около 2 ч.

Показания

- ◆ Тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой:
 - инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
 - осложненные инфекции МВП;
 - инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов;
 - интраабдоминальные инфекции;
 - сепсис.
- ◆ Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

Дозировка*Взрослые*

Парентерально — 2,0–4,0 г/сут в 2 введения.

Дети старше 2 мес.

Парентерально — 50–100 мг/кг массы тела/сут в 2–3 введения; при мукоцидозе, нейтропенической лихорадке — 150 мг/кг массы тела/сут (не более 2,0 г/сут) в 3 введения.

Таблица 13

Препарат цефалоспоринов IV поколения

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Цефепим	<i>Максипим, Максицеф, Мовизар, Цепим, Цефепим, Цефепим-Алкем, Цефепим-Виал, Цефепим-Джодас, Цефомакс, Эфилем</i>	Флаконы по 0,5 г, 1,0 г и 2,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций

1.2.5. Цефалоспорины V поколения

К цефалоспоринам V поколения относятся два антибиотика — цефтаролин и цефтобиપрол (табл. 14). Среди цефалоспоринов они характеризуются наиболее широким спектром антибактериальной активности. Их главной особенностью по сравнению с цефалоспоринами предыдущих поколений и вообще всеми β-лактамными антибиотиками является активность в отношении MRSA. При этом они обладают сопоставимой с цефалоспоринами III–IV поколений активностью против других клинически значимых грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Streptococcus* spp., *S. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* (включая полирезистентные штаммы), *H. influenzae* (в том числе штаммы, продуцирующие β-лактамазы).

С учетом результатов завершенных в настоящему моменту контролируемых клинических исследований цефалоспоринов V поколения официально установленные показания к их применению ограничиваются внебольничной пневмонией (цефтаролин) и инфекциями кожи и мягких тканей (оба препарата) у пациентов старше 18 лет.

ЦЕФТАРОЛИН

Выпускается в виде цефтаролина фосамила, представляющего собой пролекарство. В отличие от других β -лактамов цефтаролин обладает высоким аффинитетом к двум ПСБ (ПСБ2а и ПСБ2х), определяющим резистентность к метициллину у *S. aureus* и к пенициллину у *S. pneumoniae*.

Спектр активности

Грам(+) кокки: стафилококки, включая MRSA (в том числе штаммы, устойчивые к другим классам анти-MRSA антибиотиков); стрептококки (в том числе БГСА, группа *S. viridans*); пневмококки (включая устойчивые к пенициллину, амоксициллину, макролидам, фторхинолонам, другим цефалоспоринам).

Грам(−) кокки: *M. catarrhalis* (включая β -лактамазопродуцирующие штаммы).

Грам(−) палочки: большинство представителей семейства Enterobacteriaceae (кроме штаммов, продуцирующих БЛРС и карбапенемазы); *H. influenzae* (включая β -лактамазопродуцирующие штаммы).

Анаэробы: преимущественно анаэробные кокки.

Природной устойчивостью обладают энтерококки, неферментирующие бактерии (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), *B. fragilis*.

Фармакокинетика

После в/в введения под действием фосфатаз крови быстро высвобождается активный цефтаролин. Связывание с белками плазмы составляет 20%. Незначительно метаболизируется, экскретируется преимущественно (около 90%) в неизмененном виде почками. $T_{1/2} = 2,5$ ч, при почечной недостаточности возрастает.

Показания

- ♦ Осложненные инфекции кожи и мягких тканей.
- ♦ Внебольничная пневмония.

Дозировка

Взрослые

В/в — по 0,6 г каждые 12 ч. Введение осуществляется в виде медленной инфузии в течение 60 мин.

ЦЕФТОБИПРОЛ¹

Как и цефтаролин, выпускается в виде пролекарства — цефтобипрола медокарила. Основное клиническое значение препарата имеет активность в отношении MRSA.

¹ На момент выхода книги не зарегистрирован в РФ.

Отличия от цефтаролина:

- ◆ не имеет высокого аффинитета к ПСБ2х *S. pneumoniae*, поэтому не обладает преимуществами по антипневмококковой активности перед цефалоспоринами III-IV поколений и антибиотиками других классов (см. выше Цефтаролин);
- ◆ активен против *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

Фармакокинетика

После в/в введения под действием эстераз крови высвобождается активный цефтобипрол. Связывание с белками плазмы составляет 16%. Почти не метаболизируется, выводится почками в активном виде. $T_{1/2}$ — около 3 ч, при почечной недостаточности может существенно увеличиваться.

Показания

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, включая диабетическую стопу.

Дозировка**Взрослые**

В/в — по 0,5 г каждые 8–12 ч. Введение осуществляется в виде медленной инфузии в течение 120 мин.

Таблица 14

Препараты цефалоспоринов V поколения

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Цефтаролин	Зинфоро	Флаконы по 0,6 г порошка для приготовления раствора для инфузий
Цефтобипрол	Зефтера	Флаконы по 0,5 г порошка для приготовления раствора для инфузий

1.3. КАРБАПЕНЕМЫ

Карбапенемы имеют структурное сходство с другими β -лактамными антибиотиками, но по сравнению с ними характеризуются большей устойчивостью к гидролизующему действию β -лактамаз. Это обусловлено своеобразным расположением β -лактамного кольца в молекуле карбапенемов, что делает его малодоступным для действия указанных ферментов, за исключением карбапенемаз.

Главными микробиологическими особенностями карбапенемов являются:

- ◆ стабильность к действию БЛРС и хромосомных β -лактамаз класса AmpC, поэтому они активны в отношении микрофлоры, резистентной к цефалоспоринам III-IV поколения и ингибиторозащищенным β -лактамам (в последние годы среди отдельных представителей Enterobacteriaceae отмечено появление штаммов, продуцирующих карбапенемазы, которые способны инактивировать карбапенемы);
- ◆ быстрое, интенсивное и селективное проникновение через наружную мембрану грамотрицательных бактерий;
- ◆ выраженный постантибиотический эффект в отношении грамотрицательных бактерий;
- ◆ высокая активность против анаэробной флоры;

- ингибирование высвобождения бактериальных эндотоксинов;
- отсутствие активности в отношении MRSA, *E. faecium* и таких грамотрицательных бактерий, как *S. maltophilia* и *B. cereus*.

В последние годы среди карбапенемов стали выделять группу препаратов, активных против неферментирующих грамотрицательных бактерий (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) и использующихся преимущественно при нозокомиальных инфекциях — имипенем, меропенем, дорипенем, а также препараты без активности в отношении указанных микроорганизмов — эртапенем (табл. 15).

ИМИПЕНЕМ

Спектр активности

- Грам(+) кокки: стрептококки, включая большинство пенициллиноврезистентных пневмококков (в отношении последних уступает по активности ванкомицину); *E. faecalis* (но не действует на *E. faecium*); стафилококки (кроме MRSA).
- Грам(−) кокки: менингококки, гонококки, *M. catarrhalis*.
- Грам(−) палочки: большинство представителей Enterobacteriaceae (*E. coli*, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактеры, протеи, цитробактеры и др.), включая штаммы, резистентные к цефалоспоринам III–IV поколения и ингибиторозащищенным пенициллинам, продуцирующие БЛРС и хромосомные β -лактамазы класса AmpC; неферментирующие бактерии — *P. aeruginosa*, ацинетобактеры (*S. maltophilia* и *B. cereus* устойчивы); несколько менее чувствительны серрации и *H. influenzae*. спорообразующие (клостридии, кроме *C. difficile*) и неспорообразующие, включая *B. fragilis*.

Фармакокинетика

Имипенем вводится только парентерально. Биодоступность при в/м введении составляет 75%. Хорошо распределяется в организме, создавая терапевтические концентрации в бронхолегочном секрете, плевральной жидкости, желчи, костях, суставах. Через ГЭБ проходит при воспалении оболочек мозга, создавая концентрации в ликворе, равные 15–20% от уровня в плазме. В печени не метаболизируется, выводится почками. $T_{1/2}$ при в/в введении составляет 1 ч, при в/м — 2–3 ч; при почечной недостаточности может значительно увеличиваться.

Имипенем инактивируется в почечных канальцах под действием фермента дегидропептидазы I, вследствие чего не создается терапевтических концентраций антибиотика в моче. Поэтому он используется в сочетании с селективным ингибитором почечной дегидропептидазы I циластином в соотношении 1:1.

Нежелательные реакции

- Аллергические реакции (у 50% пациентов возможна перекрестная аллергия с пенициллинами).
- ЖКТ: тошнота, рвота (чаще при быстром в/в введении), в редких случаях антибиотик-ассоциированная диарея, *C. difficile*-ассоциированный псевдомембранный колит, оральный кандидоз. Меры помощи: при появлении тошноты или рвоты уменьшить скорость введения; при подозрении на *C. difficile*-ассоциированный колит — отмена препарата, восст-

новление водно-электролитного баланса, при необходимости назначение метронидазола или ванкомицина внутрь.

- ◆ Нейротоксичность: головная боль, головокружение, нарушения сознания, трепор, судороги. Развитие судорог (частота 1,5–2%) обусловлено конкурентным антагонизмом с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК). *Факторы риска:* доза более 2 г/сут, возраст старше 60–65 лет, судороги или поражение ЦНС в анамнезе, нарушение функции почек. *Меры помощи:* уменьшение дозы или отмена имипенема, применение бензодиазепинов (диазепам).
- ◆ Местные реакции: флебит, тромбофлебит, локальная болезненность.
- ◆ Гипотензия (при быстром в/в введении).

Показания

- ◆ Тяжелые инфекции, вызванные полирезистентной и смешанной микрофлорой:
 - нозокомиальные инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
 - осложненные инфекции МВП;
 - интраабдоминальные инфекции;
 - инфекции органов малого таза;
 - сепсис;
 - инфекции кожи и мягких тканей;
 - инфекции костей и суставов;
 - инфекционный эндокардит.
- ◆ Бактериальные инфекции у пациентов с нейтропенией.

Дозировка

Взрослые

В/в капельно (за 30 мин) — 0,5–1,0 г каждые 6–8 ч (не более 4 г/сут) на 100 мл 5% глюкозы или 0,9% натрия хлорида. В/м — 0,5–0,75 г каждые 12 ч.

Дети

Новорожденные: см. Приложение.

Дети старше 1 мес.: в/в капельно (за 30 мин) — 15–25 мг/кг массы тела/сут каждые 6 ч (не более 2 г/сут).

МЕРОПЕНЕМ

По многим характеристикам близок к имипенему.

Отличия от имипенема:

- ◆ несколько более активен в отношении грамотрицательной флоры, прежде всего *P. aeruginosa*;
- ◆ несколько менее активен против стафилококков и стрептококков, не действует на энтерококки;
- ◆ незначительно метаболизируется в печени;
- ◆ не разрушается почечной дегидропептидазой I, поэтому применяется без ее ингибитора (циластатина);
- ◆ не обладает просудорожной активностью, поэтому может использоваться при менингите;
- ◆ может вводиться как в/в капельно (в том числе в виде продленной З-часовой инфузии), так и струйно (тошнота и рвота отмечаются редко), но не вводится в/м.

Показания

- ◆ Тяжелые инфекции, вызванные полирезистентной и смешанной микрофлорой:
 - нозокомиальные инфекции НДП (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);
 - осложненные инфекции МВП;
 - интраабдоминальные инфекции;
 - инфекции органов малого таза;
 - сепсис;
 - инфекции кожи и мягких тканей.
- ◆ Бактериальные инфекции у пациентов с нейтропенией.
- ◆ Менингит.

Дозировка*Взрослые*

В/в (струйно не менее чем за 5 мин или капельно за 15–30 мин) — 0,5–1,0 г каждые 8 ч; при менингите и тяжелых или вызванных менее чувствительными возбудителями инфекциях — 2,0 г каждые 8 ч. Возможно введение в виде продленной 3-часовой инфузии.

Дети старше 3 мес.

В/в — 10–20 мг/кг массы тела каждые 8 ч; при менингите, муковисцидозе — 40 мг/кг массы тела каждые 8 ч (не более 6 г/сут).

ДОРИПЕНЕМ**Отличительные особенности:**

- ◆ по активности в отношении грамположительных бактерий сопоставим с имипенемом;
- ◆ по активности в отношении грамотрицательных бактерий сопоставим с меропенемом;
- ◆ более активен, чем имипенем и меропенем, против *P. aeruginosa*;
- ◆ не применяется у детей до 18 лет;
- ◆ может вводиться в/в только в виде медленной инфузии.

Показания

- ◆ Нозокомиальная пневмония, включая вентилятор-ассоциированную (ВАП).
- ◆ Осложненные интраабдоминальные инфекции.
- ◆ Осложненные инфекции МВП.

Дозировка*Взрослые*

В/в 1,0 г каждые 8 ч. Введение осуществляется в течение 1 ч либо в виде продленной 4-часовой инфузии

ЭРТАПЕНЕМ

Имеет сопоставимую активность с имипенемом в отношении стафилококков, стрептококков (включая пневмококки), представителей семейства Enterobacteriaceae, анаэробов.

Отличия от имипенема:

- ◆ не активен против энтерококков;
- ◆ не действует на неферментирующие бактерии (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.);

- ◆ частично метаболизируется в печени;
- ◆ более длительный $T_{1/2}$ — 4–4,5 ч, что дает возможность назначать препарат один раз в сутки.

Показания

- ◆ Тяжелая внебольничная пневмония.
- ◆ Осложненные инфекции МВП.
- ◆ Интраабдоминальные инфекции.
- ◆ Инфекции органов малого таза.
- ◆ Сепсис.
- ◆ Тяжелые инфекции кожи и мягких тканей.

Дозировка

Взрослые и дети старше 12 лет

В/в и в/м — 1,0 г каждые 24 ч.

Дети от 3 мес. до 12 лет

В/в и в/м — 15 мг/кг массы тела/сут (не более 1,0 г/сут) в 2 введения.

Таблица 15

Препараты карбапенемов

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Имипенем	<i>Акванем, Гримипенем, Имипенем + Циластатин-Виал, Имипенем и Циластатин Джодас, Имипенем и Циластатин Спенсер, Тиенам, Тиепенем, Циласпен</i>	Флаконы по 0,5 г порошка для приготовления раствора для инъекций (выпускаются отдельные формы для в/м и в/в введения)
Меропенем	<i>Дженем, Мепенем, Меронем, Меропенабол, Меропенем, Меропенем-Алкем, Меропенем-Веро, Меропенем-Виал, Меропенем-Деко, Меропенем-Джодас, Меропенем-ЛЕКСВМ, Меропенем-Плетхико, Меропенем Спенсер, Меропидел, Пенемера, Сайронем</i>	Флаконы по 0,5 г и 1,0 г порошка для приготовления инфузионного раствора
Дорипенем	<i>Дорипрекс</i>	Флаконы по 0,5 г порошка для приготовления раствора для инфузий
Эртапенем	<i>Инванз</i>	Флаконы по 1,0 г порошка для приготовления раствора для инъекций (выпускаются отдельные формы для в/м и в/в введения)

1.4. МОНОБАКТАМЫ

Монобактамы (моноциклические β -лактамы) обладают мощным бактерицидным действием в отношении аэробной грамотрицательной флоры, включая *P. aeruginosa*. Несмотря на некоторое структурное сходство монобактамов с бициклическими β -лактамами — пенициллинами и цефалоспоринами, перекрестной аллергии с ними, как правило, не отмечается. В клинической практике применяется один препарат класса монобактамов — **аэтреонам¹** (табл. 16).

¹ В настоящее время в РФ не зарегистрирован.

АЗТРЕОНАМ

Устойчив к действию многих β -лактамаз (плазмидных и хромосомных), производимых аэробной грамотрицательной флорой, в том числе металло- β -лактамаз, но разрушается БЛРС и β -лактамазами стафилококков и бактероидов.

Спектр активности

Грам(–) палочки: представители семейства Enterobacteriaceae (*E. coli*, сальмонеллы, шигеллы, энтеробактеры, клебсиеллы, протеи, серрации, цитробактеры, провиденции и др.);
P. aeruginosa;
H. influenzae.

Грам(–) кокки: гонококк, менингококк.

Устойчивы некоторые неферментирующие бактерии (*Acinetobacter* spp., *S. maltophilia*, *B. cereus*), грамположительные кокки, анаэробы.

Фармакокинетика

Применяется только парентерально. Хорошо распределяется в организме, проникая во многие органы, ткани и среды. Проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга, через плаценту, проникает в грудное молоко. Незначительно метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно почками, на 60–75% в неизмененном виде. $T_{1/2}$ при нормальной функции почек и печени составляет 1,5–2 ч, при циррозе печени может увеличиваться до 2,5–3,5 ч, при почечной недостаточности — до 6–8 ч. При проведении гемодиализа концентрация азtreонама в крови понижается на 25–60%.

Нежелательные реакции

- ♦ Местные: флебиты и тромбофлебиты — при в/в введении, боль и отечность — при в/м введении.
- ♦ ЖКТ — боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.
- ♦ Гепатотоксичность — желтуха, гепатит.
- ♦ Нейротоксичность — головная боль, головокружение, спутанность сознания, бессонница.

Показания

Азtreонам применяется для лечения инфекций различной локализации, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями:

- ♦ инфекции НДП (нозокомиальная пневмония);
- ♦ интраабдоминальные инфекции;
- ♦ инфекции органов малого таза;
- ♦ инфекции МВП;
- ♦ инфекции кожи, мягких тканей;
- ♦ инфекции костей и суставов;
- ♦ сепсис.

Учитывая узкий антимикробный спектр азtreонама, при эмпирической терапии тяжелых инфекций его следует назначать в сочетании с антибиотиками, активными в отношении грамположительных кокков (оксациллин, цефалоспорины, линкозамиды, гликопептиды, оксазолидиноны) и анаэробов (метронидазол).

Дозировка

Взрослые

Парентерально — 1,0–2,0 г каждые 6–8 ч; при синегнойной инфекции — до 12 г/сут; при инфекциях МВП — 1,0 г каждые 8–12 ч.

Дети

Парентерально — 30 мг/кг массы тела каждые 6–8 ч; при муковисцидозе — 50 мг/кг массы тела каждые 6 ч (не более 8 г/сут).

Таблица 16

Препарат монобактамов

МНН	Торговое наименование	Формы выпуска
Азtreонам	Азактам	Флаконы по 0,5 г и 1,0 г порошка для приготовления р-ра для инъекций