

С.Н. КОЗЛОВ, Р.С. КОЗЛОВ

СОВРЕМЕННАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Руководство для врачей

3-е издание, переработанное и дополненное



Медицинское информационное агентство
Москва
2017

УДК 615.28

ББК 53.52

К59

Козлов Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Козлов Роман Сергеевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Козлов, С.Н.

К59 Современная антимикробная химиотерапия : Руководство для врачей / С.Н. Козлов, Р.С. Козлов. — 3-е изд., перераб. и доп. — Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. — 400 с.

ISBN 978-5-8948-1999-0

В книге представлены современные подходы к применению различных классов антимикробных препаратов: антибактериальных, противогрибковых, противовирусных, противопаразитарных. Рассматриваются их клинико-фармакологическая характеристика и особенности использования при различных инфекциях.

Руководство рассчитано на широкий круг специалистов: врачей различных специальностей (терапевтов, хирургов, акушеров-гинекологов, клинических фармакологов, бактериологов и др.), преподавателей, аспирантов, ординаторов и студентов медицинских вузов.

УДК 615.28

ББК 53.52

ISBN 978-5-8948-1999-0

© Козлов С.Н., Козлов Р.С., 2017

© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2017

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Содержание

Список сокращений.....	10
От авторов.....	14
Предисловие	16
Введение. Общая характеристика антимикробных препаратов	18
Раздел I. АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	22
Глава 1. β-лактамные антибиотики	22
1.1. Пенициллины	22
1.1.1. Природные пенициллины	23
Бензилпенициллин	23
Феноксиметилпенициллин	26
Бензатин феноксиметилпенициллин	27
Пролонгированные препараты пенициллина	27
Бензилпенициллина новокаиновая соль	28
Бензатин бензилпенициллин	28
1.1.2. Изоксазолилпенициллины (антистафилококковые пенициллины).....	28
Оксациллин	29
1.1.3. Аминопенициллины.....	31
Ампициллин.....	31
Амоксициллин	32
1.1.4. Карбоксипенициллины	34
1.1.5. Уреидопенициллины	35
1.1.6. Ингибиторозащищенные пенициллины	35
Амоксициллин/клавуланат	35
Амоксициллин/сульбактам.....	37
Ампициллин/сульбактам	37
Тикарциллин/клавуланат	38
Пиперациллин/тазобактам	39
1.2. Цефалоспорины	40
1.2.1. Цефалоспорины I поколения	42
Цефазолин.....	42
Цефалексин	43
1.2.2. Цефалоспорины II поколения	43
Цефуроксим.....	44
Цефуроксима аксетил.....	44
Цефаклор	45
1.2.3. Цефалоспорины III поколения	46
Парентеральные цефалоспорины III поколения	47
Цефотаксим	47
Цефтриаксон.....	48
Цефтазидим	49
Цефоперазон	49
Цефоперазон/сульбактам.....	50

	<i>Пероральные цефалоспорины III поколения</i>	
	Цефиксим.....	51
	Цефтибутен	52
	Цефдиторен	52
	1.2.4. Цефалоспорины IV поколения	53
	Цефепим	53
	1.2.5. Цефалоспорины V поколения	54
	Цефтариолин	55
	Цефтобипрол.....	55
	1.3. Карбапенемы	56
	Имипенем.....	57
	Меропенем.....	58
	Дорипенем	59
	Эртапенем.....	59
	1.4. Монобактамы.....	60
	Азtreонам	61
Глава 2.	Аминогликозиды.....	63
	2.1. Общие свойства	64
	2.2. Характеристика отдельных препаратов.....	70
	Стрептомицин	70
	Неомицин.....	71
	Канамицин	71
	Гентамицин	71
	Тобрамицин	72
	Нетилмицин	73
	Амикацин.....	73
Глава 3.	Хинолоны/фторхинолоны	75
	3.1. Хинолоны I поколения	76
	Налидиксовая кислота	76
	Пипемидовая кислота.....	77
	3.2. Фторхинолоны	77
	Хинолоны II поколения	79
	Ципрофлоксацин	79
	Норфлоксацин	80
	Офлоксацин	80
	Пефлоксацин	81
	Ломефлоксацин.....	81
	Хинолоны III поколения	82
	Левофлоксацин	82
	Спарфлоксацин	83
	Хинолоны IV поколения	84
	Моксифлоксацин	84
	Гемифлоксацин	84
	Гатифлоксацин	85
Глава 4.	Тетрациклины	86
	4.1. Общие свойства	86
	4.2. Характеристика отдельных препаратов.....	88
	Тетрациклин.....	88
	Доксициклин	88
Глава 5.	Глицилциклические	91
	Тигециклин	91

Глава 6.	Макролиды.....	94
	<i>14-членные макролиды.....</i>	94
	Эритромицин	95
	Рокситромицин	97
	Кларитромицин.....	98
	<i>15-членные макролиды (азалиды)</i>	101
	Азитромицин	101
	<i>16-членные макролиды.....</i>	103
	Спиралицин	103
	Джозамицин	104
	Мидекамицин, мидекамицина ацетат	105
Глава 7.	Линкозамиды	106
	Линкомицин	107
	Клиндамицин.....	107
Глава 8.	Полимиксины	110
	Полимиксин В	110
	Колистиметат натрия	112
Глава 9.	Циклические пептиды.....	114
	Бацитрацин	114
	Грамицидин С	115
Глава 10.	Гликопептиды.....	116
	Ванкомицин	116
	Тейкопланин.....	118
	Телаванцин.....	119
	Далбаванцин	121
Глава 11.	Оксазолидиноны	123
	Линезолид	123
	Тедизолид.....	124
Глава 12.	Липопептиды.....	126
	Даптомицин.....	126
Глава 13.	Фузиданы.....	128
	Фузидовая кислота	128
Глава 14.	Амфениколы	130
	Хлорамфеникол	130
	Тиамфеникол	133
Глава 15.	Органические фосфонаты.....	135
	Фосфомицин натрия.....	135
	Фосфомицина трометамол.....	136
Глава 16.	Нитроимидазолы.....	138
	Метронидазол	138
	Тинидазол	140
	Орnidазол	140
	Ниморазол	141
	Секнидазол	141
Глава 17.	Нитрофураны	143
	17.1. Общие свойства	143
	17.2. Характеристика отдельных препаратов	144
	Нитрофурантонин	144
	Фуразидин.....	145
	Нифутрател.....	146
	Фуразолидон.....	146
	Нифуроксазид	146

Глава 18.	Антибиотики разных групп.....	148
	Спектиномицин.....	148
	Нитроксолин.....	149
	Рифаксимин	150
	Мупироцин	151
	Диоксидин.....	152
Глава 19.	Сульфаниламиды	155
	19.1. Общие свойства	155
	19.2. Характеристика отдельных препаратов.....	156
	Сульфадимидин.....	156
	Сульфадиазин	157
	Сульфадиазин серебра	157
	Сульфадоксин	157
	Сульфацетамид	158
	19.3. Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом	158
	Ко-тримоксазол	159
Раздел II.	ПРОТИВОТУРБЕКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.....	161
Глава 1.	Противотуберкулезные препараты I ряда	163
	Изониазид	163
	Рифампицин	165
	Пиразинамид	166
	Этамбутол.....	167
	Альтернативные препараты I ряда	168
	Рифабутин	168
	Рифапентин	169
Глава 2.	Противотуберкулезные препараты II ряда	172
	Этионамид	172
	Протионамид	173
	Циклосерин	173
	Теризидон.....	174
	Капреомицин	175
	Аминосалициловая кислота	176
	Бедаквилин	177
	Деламанид.....	179
Глава 3.	Комбинированные препараты.....	181
Раздел III.	ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ	183
Глава 1.	Полиены	184
	Нистатин.....	184
	Натамицин	185
	Амфотерицин В	185
	Липидные формы амфотерицина В	187
Глава 2.	Азолы	189
	2.1. Азолы для системного применения	189
	Кетоконазол.....	189
	Флуконазол	190
	Итраконазол	191
	Вориконазол	193
	Позаконазол	195
	2.2. Азолы для местного применения	196

Глава 3.	Эхинокандины	200
	Каспофунгин.....	200
	Микафунгин	201
	Анидулафунгин	201
Глава 4.	Аллиламины	203
	Тербинафин	203
	Нафтифин	204
Глава 5.	Препараты разных химических групп.....	206
	Флуцитозин	206
	Гризофульвин	207
	Калия йодид.....	208
	Аморолфин	209
	Циклопирокс	209
Раздел IV.	ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	211
Глава 1.	Противогерпетические препараты	212
	Ацикловир	212
	Валацикловир	214
	Пенцикловир	214
	Фамцикловир.....	215
Глава 2.	Противоцитомегаловирусные препараты	217
	Ганцикловир.....	217
	Валганцикловир	218
Глава 3.	Противогриппозные препараты	219
	Амантадин.....	219
	Римантадин	219
	Занамивир	221
	Осельтамивир.....	222
	Умифеновир (Арбидол)	222
Глава 4.	Препараты, активные против вирусов гепатита	225
	4.1. Препараты, активные против вируса гепатита В	225
	Телбивудин.....	225
	Энтекавир.....	226
	4.2. Препараты, активные против вируса гепатита С	227
	Телапревир	227
	Боцепревир	228
	Симепревир	228
	Асу напревир	229
	Нарлапревир	229
	Даклатаасвир	230
	Софосбувир	231
	Дасабувир; омбисатвир/паритапревир/ритонавир	232
Глава 5.	Препараты с расширенным спектром активности	235
	Рибавирин	235
	Ламивудин	237
	Тенофовир	238
	Интерфероны.....	240
Раздел V.	ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	244
Глава 1.	Противомалярийные препараты	245
	1.1. Хинолины	246
	Хлорохин	246
	Гидроксихлорохин.....	248

Хинин	249
Мефлохин	250
Амодиахин	251
Пиперахин	252
Примахин	252
Тафенохин	253
1.2. Препараты разных химических групп	254
Пириметамин	254
Пириметамин/сульфадоксин	255
Артеметер	256
Артесунат	257
Артеметер/люмефантрин	258
Артесунат/пиронарицин	259
Дигидроартемизинин/пиперахин	259
Атовахон	260
Атовахон/прогуанил	261
Глава 2. Препараты, применяемые при других протозойных инфекциях	263
Паромомицин	263
Нитазоксанид	263
Пентамидин	264
Эметин	266
Дигидроэмедин	267
Дилоксанида фуроат	267
Этофамид	269
Дапсон	269
Эфлорнитин	270
Меларсопрол	271
Сурамин	272
Нифуртилокс	273
Бензнидазол	274
<i>Препараты сурьмы</i>	<i>274</i>
Стибоглюконат натрия	274
Раздел VI. ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	277
Глава 1. Производные бензимидазола	278
Левамизол	278
Мебендазол	278
Албендазол	279
Триклабендазол	281
Глава 2. Препараты разных химических групп	283
Пирантел	283
Диэтилкарбамазин	283
Никлозамид	284
Празиквантел	285
Ивермектин	286
Раздел VII. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА АНТИМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	288
Классификация	288
Факторы риска	290
Клинические проявления	291
Особенности аллергических реакций на отдельные группы и препараты	295
Диагностика и основные аспекты ведения пациентов с аллергией	299

Раздел VIII. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ	303
Раздел IX. ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ.....	311
Раздел X. ВЫБОР АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ.....	324
Общие принципы применения антимикробных препаратов	324
Выбор антимикробных препаратов в зависимости от клинической картины и предполагаемого возбудителя.....	328
Инфекции кожи и мягких тканей.....	328
Инфекции костей и суставов	332
Инфекции верхних дыхательных путей	334
Инфекции нижних дыхательных путей.....	338
Инфекции глаз	342
Инфекции полости рта.....	344
Инфекции желудочно-кишечного тракта и брюшной полости	345
Инфекции почек и мочевыводящих путей.....	349
Инфекции половой системы	351
Инфекции ЦНС	353
Инфекции сердечно-сосудистой системы	355
Сепсис.....	357
Синдром токсического шока	358
Нейтропеническая лихорадка.....	358
Бактериальные зоонозы.....	358
Риккетсиозы	360
Грибковые инфекции	360
Протозойные инфекции	365
Гельминтозы.....	368
Раздел XI. ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ	370
Глава 1. Периоперационная антибиотикопрофилактика в хирургии	371
Глава 2. Профилактика инфекционного эндокардита	379
Глава 3. Другие области применения антимикробной химиопрофилактики.....	381
Приложение. Дозирование антимикробных препаратов у новорожденных детей.....	387
Литература	389
Предметный указатель	391

Список сокращений

Микроорганизмы

БГСА	— <i>β</i> -гемолитический стрептококк группы А
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
РСВ	— респираторно-синцитиальный вирус
ЦМВ	— цитомегаловирус
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	— <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>B. anthracis</i>	— <i>Bacillus anthracis</i>
<i>B. burgdorferi</i>	— <i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>B. cepacia</i>	— <i>Burkholderia cepacia</i>
<i>B. cereus</i>	— <i>Bacillus cereus</i>
<i>B. coli</i>	— <i>Balantidium coli</i>
<i>B. fragilis</i>	— <i>Bacteroides fragilis</i>
<i>B. henselae</i>	— <i>Bartonella henselae</i>
<i>B. hominis</i>	— <i>Blastocystis hominis</i>
<i>B. pertussis</i>	— <i>Bordetella pertussis</i>
<i>B. recurrentis</i>	— <i>Borrelia recurrentis</i>
<i>C. albicans</i>	— <i>Candida albicans</i>
<i>C. burnetii</i>	— <i>Coxiella burnetii</i>
<i>C. difficile</i>	— <i>Clostridium difficile</i>
<i>C. diphtheriae</i>	— <i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>C. diversus</i>	— <i>Citrobacter diversus</i>
<i>C. glabrata</i>	— <i>Candida glabrata</i>
<i>C. granulomatis</i>	— <i>Calymmatobacterium granulomatis</i>
<i>C. haemolyticum</i>	— <i>Corynebacterium haemolyticum</i>
<i>C. jejuni</i>	— <i>Campylobacter jejuni</i>
<i>C. krusei</i>	— <i>Candida krusei</i>
<i>C. lusitaniae</i>	— <i>Candida lusitaniae</i>
<i>C. micros</i>	— <i>Corynebacterium micros</i>
<i>C. minutissimum</i>	— <i>Corynebacterium minutissimum</i>
<i>C. parapsilosis</i>	— <i>Candida parapsilosis</i>
<i>C. perfringens</i>	— <i>Clostridium perfringens</i>
<i>C. pneumoniae</i>	— <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>C. seminale</i>	— <i>Corynebacterium seminale</i>
<i>C. tetani</i>	— <i>Clostridium tetani</i>
<i>C. trachomatis</i>	— <i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>C. tropicalis</i>	— <i>Candida tropicalis</i>
<i>D. fragilis</i>	— <i>Dientamoeba fragilis</i>
<i>E. coli</i>	— <i>Escherichia coli</i>
<i>E. corrodens</i>	— <i>Eikenella corrodens</i>
<i>E. faecalis</i>	— <i>Enterococcus faecalis</i>

<i>E. faecium</i>	— <i>Enterococcus faecium</i>
<i>E. floccosum</i>	— <i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>E. histolytica</i>	— <i>Entamoeba histolytica</i>
<i>E. rhusiopathiae</i>	— <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
<i>F. meningosepticum</i>	— <i>Flavobacterium meningosepticum</i>
<i>F. tularensis</i>	— <i>Francisella tularensis</i>
<i>G. lamblia</i>	— <i>Giardia lamblia</i>
<i>G. vaginalis</i>	— <i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>H. ducreyi</i>	— <i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>H. influenzae</i>	— <i>Haemophilus influenzae</i>
<i>H. parainfluenzae</i>	— <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>H. pylori</i>	— <i>Helicobacter pylori</i>
<i>H. simplex</i>	— <i>Herpes simplex</i>
<i>H. zoster</i>	— <i>Herpes zoster</i>
<i>K. pneumoniae</i>	— <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>L. interrogans</i>	— <i>Leptospira interrogans</i>
<i>L. monocytogenes</i>	— <i>Listeria monocytogenes</i>
<i>L. pneumophila</i>	— <i>Legionella pneumophila</i>
<i>M. abscessus</i>	— <i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>M. avium</i>	— <i>Mycobacterium avium</i>
<i>M. canis</i>	— <i>Microsporum canis</i>
<i>M. catarrhalis</i>	— <i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>M. chelonae</i>	— <i>Mycobacterium chelonae</i>
<i>M. fortuitum</i>	— <i>Mycobacterium fortuitum</i>
<i>M. furfur</i>	— <i>Malassezia furfur</i>
<i>M. kansasii</i>	— <i>Mycobacterium kansasii</i>
<i>M. leprae</i>	— <i>Mycobacterium leprae</i>
<i>M. marinum</i>	— <i>Mycobacterium marinum</i>
<i>M. tuberculosis</i>	— <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>M. xenopi</i>	— <i>Mycobacterium xenopi</i>
MRSA	— метициллинорезистентный <i>S. aureus</i>
MRSE	— метициллинорезистентный <i>S. epidermidis</i>
<i>N. gonorrhoeae</i>	— <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>N. meningitidis</i>	— <i>Neisseria meningitidis</i>
<i>P. acnes</i>	— <i>Propionibacterium acnes</i>
<i>P. aeruginosa</i>	— <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. boydii</i>	— <i>Pseudoallescheria boydii</i>
<i>P. falciparum</i>	— <i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. gingivalis</i>	— <i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. intermedia</i>	— <i>Prevotella intermedia</i>
<i>P. malariae</i>	— <i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. jirovecii</i>	— <i>Pneumocystis jirovecii</i>
<i>P. mirabilis</i>	— <i>Proteus mirabilis</i>
<i>P. multocida</i>	— <i>Pasteurella multocida</i>
<i>P. niger</i>	— <i>Peptococcus niger</i>
<i>P. ovale</i>	— <i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	— <i>Plasmodium vivax</i>
<i>P. vulgaris</i>	— <i>Proteus vulgaris</i>

PRSA	— пенициллинорезистентный <i>S. aureus</i>
<i>S. aureus</i>	— <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. bovis</i>	— <i>Streptococcus bovis</i>
<i>S. cholerae suis</i>	— <i>Salmonella cholerae suis</i>
<i>S. epidermidis</i>	— <i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. haematobium</i>	— <i>Schistosoma haematobium</i>
<i>S. haemolyticus</i>	— <i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>S. maltophilia</i>	— <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>S. milleri</i>	— <i>Streptococcus milleri</i>
<i>S. moniliformis</i>	— <i>Streptobacillus moniliformis</i>
<i>S. pneumoniae</i>	— <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pyogenes</i>	— <i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>S. saprophyticus</i>	— <i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>S. typhi</i>	— <i>Salmonella typhi</i>
spp.	— виды конкретного рода
<i>T. brucei gambiense</i>	— <i>Trypanosoma brucei gambiense</i>
<i>T. brucei rhodesiense</i>	— <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>
<i>T. cruzi</i>	— <i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>T. gondii</i>	— <i>Toxoplasma gondii</i>
<i>T. pallidum</i>	— <i>Treponema pallidum</i>
<i>T. vaginalis</i>	— <i>Trichomonas vaginalis</i>
<i>U. urealyticum</i>	— <i>Ureaplasma urealyticum</i>
VISA	— <i>S. aureus</i> с промежуточной резистентностью (сниженной чувствительностью) к ванкомицину (<i>vancomycin intermediate resistant S. aureus</i>)
<i>V. cholerae</i>	— <i>Vibrio cholerae</i>
<i>V. vulnificus</i>	— <i>Vibrio vulnificus</i>
<i>Y. pestis</i>	— <i>Yersinia pestis</i>

Другие термины

АД	— артериальное давление
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АСТ	— аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
БЛРС	— β -лактамаза расширенного спектра
ВАП	— вентилятор-ассоциированная пневмония
ВДП	— верхние дыхательные пути
в/в	— внутривенно
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза
в/м	— внутримышечно
вн	— внутрь
г	— грамм
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГГТ	— гамма-глутаматтрансфераза
ГЗН	— гиперчувствительность замедленного типа
ГНТ	— гиперчувствительность немедленного типа
ГОБ	— гематоофтальмический барьер

ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДГА	— дигидроартемизинин
ДГФР	— дегидрофолатредуктаза
ЖВП	— желчевыводящие пути
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЕД	— единица действия
ИППП	— инфекции, передающиеся половым путем
ИОХВ	— инфекции в области хирургического вмешательства
ИФН	— интерфероны
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛС	— лекарственное средство
МАО	— моноаминооксидаза
МВП	— мочевыводящие пути
МЕ	— международная единица
мес.	— месяцы
мин	— минуты
МНО	— международное нормализованное отношение
МПК	— минимальная подавляющая концентрация
МНН	— международное непатентованное наименование
НДП	— нижние дыхательные пути
нед.	— недели
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии
ПАБК	— парааминобензойная кислота
ПАСК	— парааминосалициловая кислота
п/к	— подкожно
ПСБ	— пенициллинсвязывающий белок
ПТП	— противотуберкулезный препарат
ПФК	— площадь под фармакокинетической кривой
р-р	— раствор
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СМЖ	— спинномозговая жидкость
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
ТДФ	— тенофовира дизопроксил фумарат
ТЛМ	— терапевтический лекарственный мониторинг
ТКСК	— трансплантация кроветворных стволовых клеток
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС	— центральная нервная система
ЧДД	— частота дыхательных движений
ч	— часы
ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
T _{1/2}	— период полуыведения
DIHS	— лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности (<i>drug-induced hypersensitivity syndrome</i>)
DRESS	— лекарственно-обусловленная эозинофилия с тяжелыми системными симптомами (<i>drug-related eosinophilia with systemic symptoms</i>)
FDA	— Управление по санитарному надзору над качеством пищевых продуктов и медикаментов США (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)

Посвящается памяти
нашего учителя и коллеги
Леонида Соломоновича Страчунского

От авторов

Уважаемый читатель!

Настоящее, 3-е издание книги «Современная антимикробная химиотерапия» посвящено памяти члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Леонида Соломоновича Страчунского.

С самого начала своей трудовой деятельности Л.С. Страчунский проявлял большой интерес к вопросам лекарственной терапии. Он стал одним из инициаторов организации в Смоленском медицинском институте в 1987 г. кафедры клинической фармакологии, и с момента ее создания до последних дней своей жизни был ее бессменным заведующим. Основным направлением научно-исследовательской работы кафедры, которое было определено Л.С. Страчунским, по сей день является совершенствование применения антимикробных препаратов.

В 1997 г. Л.С. Страчунский выступил инициатором создания Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), целью которой стало проведение исследовательской и образовательной деятельности в различных регионах России. Первая конференция МАКМАХ с международным участием была организована в 1998 г. и с тех пор такие конференции проводятся ежегодно. В 1999 г. при Смоленской медицинской академии был открыт Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии (НИИАХ), и Леонид Соломонович стал совмещать работу заведующего кафедрой и директора института. В том же году по его инициативе совместно НИИАХ и МАКМАХ стал выпускаться журнал «Клиническая фармакология и антимикробная химиотерапия», входящий в настоящее время в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций. Был также создан информационный интернет-портал «Антибиотики и антимикробная химиотерапия», удостоенный многих международных наград. В 2000 г. к обязанностям Леонида Соломоновича добавилось еще и руководство Научно-методическим центром Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности, организованном на базе НИИАХ.

Л.С. Страчунский — автор более 430 публикаций, в том числе 9 монографий и руководств. Под его руководством защищено 35 кандидатских и 4 докторские диссертации. Причем среди тех, кто выполнил диссертации под руководством Леонида Соломоновича, не только аспиранты, сотрудники кафедр и НИИ, но и практические врачи самых разных специальностей — хирурги, урологи, оториноларингологи, дерматовенерологи и др.

Имя и работы Л.С. Страчунского и его учеников широко известны и признаны как в России, так и за рубежом. Очень образно выразился, обращаясь к Леониду Соломоновичу, на одной из научных конференций видный американский ученый Стивен Лернер: «Вы нанесли Смоленск на научную карту мира...».

Л.С. Страчунский входил в состав фармакологического, формулярного и этического комитетов при МЗ РФ, Комиссии по антибиотической политике при

МЗ РФ, оргкомитетов конгрессов «Человек и лекарство», являлся ответственным редактором раздела по антимикробным препаратам «Формулярного руководства для врачей по использованию лекарственных средств», членом совета Международного общества по инфекционным болезням, исполнкома Федерации европейских обществ по химиотерапии и инфекциям, исполнкома Азиатской ассоциации по инфекциям мочевых путей и заболеваниям, передаваемым половым путем, европейского совета Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням, председателем российского отделения Международного союза за разумное применение антибиотиков.

Уделяя много внимания совместной работе с практическим здравоохранением, важным элементом образовательного процесса в этом плане Л.С. Страчунский считал издательскую деятельность. Он неоднократно повторял, что практикующие врачи испытывают недостаток современных объективных сведений о лекарственных средствах (ЛС) вообще и об антимикробных в частности. При этом он подчеркивал, что именно информация об антимикробных препаратах устаревает наиболее быстро, а следовательно, нуждается в регулярном пересмотре и обновлении с учетом формирования лекарственной резистентности микроорганизмов, появления новых сведений об эффективности и безопасности препаратов. Первая книга «Антибиотики: клиническая фармакология. Руководство для врачей», авторами которой были Л.С. Страчунский и С.Н. Козлов, была выпущена в 1994 г. С позиций сегодняшнего дня она выглядит несколько примитивной, но тем не менее стала библиографической редкостью. Основные принципы, которыми авторы руководствовались при написании этой книги (использование только объективных, научно доказанных данных; представление максимума информации на минимуме пространства; предельно простое изложение материала, понятное широкому кругу читателей), были сохранены в ее расширенном, дополненном рядом новых разделов варианте, который был выпущен под названием «Современная антимикробная химиотерапия» в 2002 г., переиздан в 2009 г. и оказался очень востребованным прежде всего практическими врачами, завоевав у них большую популярность.

Мы помним и чтим Леонида Соломоновича, стараемся бережно хранить и приумножать все то, что было им создано. Надеемся, что новая книга, выдержанная в лучших традициях всех печатных изданий, в написании которых принимал участие Л.С. Страчунский, будет напоминать и вам, уважаемый читатель, об этом замечательном человеке и выдающемся ученом.

C.H. Козлов
P.C. Козлов

Предисловие

Антибиотическая терапия — один из наиболее динамично развивающихся разделов медицины, поскольку в связи с неизбежным обусловленным эволюционно-адаптационными процессами ростом лекарственной устойчивости микроорганизмов арсенал антибиотических препаратов постоянно расширяется и обновляется. Изменения профиля резистентности клинически значимых микроорганизмов и появление новых препаратов влекут за собой последующие модификации подходов к лечению многих инфекционных заболеваний. За семь лет, прошедших после выхода предыдущего издания книги, российский фармацевтический рынок пополнился новыми антибиотическими ЛС, в особенности антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными, появились новые данные об эффективности и безопасности ранее известных препаратов. По этой причине пересмотрены некоторые вопросы тактики их выбора и применения при различных инфекциях с учетом динамики резистентности патогенной микрофлоры и принципов медицины, основанной на доказательствах.

Произошедшие изменения отражены в 3-м издании «Современной антибиотической химиотерапии», которое в целом сохранило прежнюю структуру и стиль написания. В книгу включены антибиотические препараты, большинство которых зарегистрированы и официально разрешены для применения на территории России, а также некоторые перспективные ЛС, регистрация которых может состояться в ближайшем будущем. В настоящем издании, как и в предыдущем, содержится информация о некоторых незарегистрированных в России противопротозойных препаратах, которые могут представлять интерес для врачей, выезжающих на работу за рубеж, и для учащихся иностранных факультетов. Повышение актуальности такой информации обусловлено также интенсификацией перемещения людей между различными географическими зонами и континентами и учащением в связи с этим «зарубежных» случаев возникновения инфекций, нехарактерных для России. Включение в книгу противогельминтных средств, которые лишь условно можно считать антибиотическими (так как большинство гельминтов — не микробы), связано с их сохраняющейся клинико-социальной значимостью, обусловленной пока еще достаточно широкой распространностью гельминтозов (включая возможные «зарубежные» формы).

Книга состоит из нескольких разделов. Первые шесть посвящены описанию особенностей антибиотической активности, фармакокинетики, нежелательных реакций, лекарственных взаимодействий, показаний и противопоказаний к применению основных классов и групп антибиотических препаратов с учетом общепринятой систематизации. Особое внимание уделяется сравнительной характеристике препаратов внутри каждой из групп с демонстрацией отличий одного антибиотического средства от другого, имеющих наиболее важное значение для выбора оптимального препарата в конкретной клинической ситуации.

В последующих разделах представлены общие принципы антибиотической терапии, правила эмпирического и этиотропного назначения антибиотических

ЛС, их выбор при лечении различных инфекций с учетом этиологии, степени тяжести, локализации и индивидуальных особенностей отдельных пациентов. Рассматриваются также имеющие доказательную базу области и правила профилактического применения антимикробных препаратов, особенности их использования у пациентов с почечной недостаточностью, беременных и кормящих группой женщин.

Рекомендации о применении большинства рассматриваемых в книге ЛС сформулированы на основании данных, полученных при проведении метаанализов, многоцентровых контролируемых клинических исследований, и отражают признанные в мире на сегодняшний день основные концепции и стандарты лечения инфекций.

Авторы выражают признательность старшему научному сотруднику НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доценту Ирине Вениаминовне Андреевой, написавшей раздел по аллергическим реакциям на антимикробные препараты.

Замечания, предложения и комментарии по книге можно направлять по адресу: 214019, Смоленск, а/я 5; эл. почта: sergey.kozlov@antibiotic.ru.

Введение. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Антибиотическая химиотерапия проводится с использованием ЛС, действие которых избирательно направлено на подавление жизнедеятельности возбудителей инфекционных заболеваний, таких как бактерии, грибы, простейшие, вирусы. Под избирательным действием понимают активность только против микроорганизмов, при сохранении жизнеспособности клеток хозяина, и действие на определенные виды и роды микроорганизмов. Поэтому антибиотические препараты следует отличать от *антисептиков*, которые действуют на микроорганизмы неизбирательно и применяются для их уничтожения в живых тканях, и *дезинфектантов*, предназначенных для неизбирательного уничтожения микроорганизмов вне живого организма (предметы ухода, поверхности и др.).

Термин «антибактериальные препараты» (или просто «антибиотики»), применяемый для обозначения наиболее представительного и широко используемого класса антибиотических препаратов, имеет более узкое значение, однако спектр активности некоторых из них кроме бактерий может включать и другие микроорганизмы.

Антибиотические препараты представляют собой самую многочисленную группу ЛС. Так, в России в настоящее время используется более 30 различных их групп, а число препаратов (без учета генериков) превышает 300. В зависимости от источников получения антибиотики разделяются на три группы: 1) *природные* — продуцируемые микроорганизмами (например, бензилпенициллин); 2) *полусинтетические* — получаемые в результате модификации природных структур (ампициллин); 3) *синтетические* (хинолоны, нитроимидазолы). Вместе с тем в настоящее время такая систематизация отчасти утратила актуальность, так как некоторые природные антибиотики (хлорамфеникол и др.) получают исключительно путем химического синтеза.

Все антибиотические препараты, несмотря на различия в химической структуре и механизме действия, объединяет ряд специфических свойств. Во-первых, своеобразие антибиотических препаратов определяется тем, что в отличие от других ЛС мишень их действия находится не в тканях человека, а в клетках микроорганизмов. Во-вторых, активность антибиотических препаратов не является постоянной, а снижается со временем, что обусловлено формированием у микробов лекарственно устойчивости (резистентности). Последняя представляет собой закономерное биологическое явление, и избежать ее практически невозможно. В-третьих, лекарственно устойчивые возбудители представляют собой опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но и для других людей, даже разделенных временем и пространством, и в каждой стране мира рассматриваются как угроза национальной безопасности. Вот почему разработка мер,

направленных на сдерживание роста антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов, приобрела сегодня глобальные масштабы.

Наиболее частыми механизмами развития резистентности являются: 1) *модификация мишени* действия препаратов (например, образование атипичных пенициллинсвязывающих белков у стафилококков ведет к появлению штаммов метициллинрезистентного *S. aureus* [MRSA], а конформация на уровне M₂-каналов вирусной частицы — к появлению вируса гриппа типа А, устойчивого к римантадину); 2) *ферментативная инактивация* (гидролиз β-лактамных антибиотиков β-лактамазами некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий, инактивация аминогликозидов аминогликозид-модифицирующими ферментами); 3) *активное выведение* (эффлюкс) препаратов из микробной клетки (так, синегнойная палочка может осуществлять активный выброс карбапенемов и фторхинолонов); 4) *снижение проницаемости* внешних структур микробной клетки (может быть причиной резистентности синегнойной палочки и других бактерий к аминогликозидам, а также грибов *Candida* некоторых видов к противогрибковым препаратам группы азолов); 5) *формирование «обходного пути»* (метициллинрезистентные стафилококки).

Основными фармакодинамическими характеристиками каждого антимикробного ЛС являются спектр и степень его активности в отношении того или иного вида микроорганизмов. Количественным выражением активности препарата считается его минимальная подавляющая концентрация (МПК) для конкретного возбудителя, при этом, чем она меньше, тем большей активностью в отношении данного возбудителя обладает препарат. Весьма существенно, что в последние годы трактовка фармакодинамики антимикробных ЛС расширилась и стала включать взаимоотношение между концентрациями препарата в организме или в искусственной модели и его активностью. Исходя из этого, выделяют две группы антибиотиков: 1) с «концентрационнозависимой» антимикробной активностью и 2) с «времязависимой» активностью. Действие первой группы препаратов (примеры — аминогликозиды, фторхинолоны, липопептиды) характеризуется тем, что степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией антибиотика в биологической среде, в частности в сыворотке крови. Поэтому целью режима дозирования антибиотиков с таким действием считается достижение максимально переносимой концентрации препарата. Для препаратов второй группы (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, ванкомицин) наиболее важное условие — длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 3–4 раза выше МПК). Причем при повышении концентрации препарата эффективность терапии не возрастает. Цель режимов дозирования таких ЛС заключается в поддержании в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации антибиотика, в 4 раза превышающей МПК для определенного возбудителя, в течение 40–60% временного интервала между дозами.

Тип действия антимикробных ЛС бывает «цидным» (бактерицидным, фунгицидным, вирицидным или протозоацидным), под которым понимается необратимое нарушение жизнедеятельности (гибель) инфекционного агента, и «статическим» (бактериостатическим, фунгистатическим, виристатическим, протозоастатическим), при котором прекращается или приостанавливается размножение возбудителя.

Необходимо учитывать, что одни и те же препараты могут обладать «цидным» и «статическим» действием. Это определяется видом микроорганизма,

концентрацией препарата и длительностью контакта с патогеном. Макролиды обычно проявляют бактериостатический эффект, однако в высоких концентрациях (в 2–4 раза превышающих МПК) способны действовать бактерицидно на β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА) и пневмококк.

Подразделение антибиотиков на бактерицидные и бактериостатические важно только при лечении угрожающих жизни инфекций или наличии у пациента иммуносупрессии. В этих случаях эффект бактериостатических препаратов может быть недостаточным, поскольку они лишь ингибируют размножение микроорганизмов, а полную элиминацию патогенов должна завершить иммунная система. По этой причине именно бактерицидные антибиотики считаются препаратами выбора при лечении тяжелых инфекций (таких как инфекционный эндокардит, остеомиелит, менингит, сепсис) или инфекций у пациентов с нарушениями иммунитета (например, при нейтропенической лихорадке).

Антимикробные препараты, как и другие ЛС, подразделяются на группы и классы, что имеет большое значение с точки зрения понимания спектра активности, фармакокинетических особенностей, характера нежелательных лекарственных реакций и т.д. Однако неверно рассматривать все препараты, входящие в одну группу (класс, поколение), как взаимозаменяемые. Между препаратами одного поколения, незначительно отличающимися по химической структуре, могут быть существенные различия по вызываемым эффектам. Например, среди цефалоспоринов III поколения клинически значимой антисинегнойной активностью обладают только цефтазидим и цефоперазон. Другим примером является различие в фармакокинетике: цефалоспорины I поколения (цефазолин) нельзя применять при лечении бактериального менингита вследствие плохой проницаемости через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

В течение многих десятилетий среди антибиотиков традиционно выделяли препараты с «узким» (например, бензилпенициллин) и «широким» (тетрациклины) спектром антимикробной активности. Однако с позиций сегодняшнего дня такое деление представляется условным и не может считаться надежным критерием клинической значимости тех или иных антибиотиков. Во-первых, большинство инфекций вызывается одним (ведущим) возбудителем, поэтому «избыточная» широта спектра не только не дает никаких преимуществ, но и опасна с точки зрения подавления нормальной микрофлоры. Таким образом, следует стремиться к применению препаратов с максимально узким спектром активности, особенно при выделенном возбудителе. Во-вторых, при этом не учитывается приобретенная резистентность микроорганизмов, из-за которой, например, тетрациклины, изначально активные против большинства наиболее важных патогенов, сейчас «потеряли» значительную часть своего спектра. Вследствие этого более целесообразно рассматривать антимикробные препараты с точки зрения доказанной, желательно в рандомизированных исследованиях, клинической и микробиологической эффективности при конкретной инфекции.

Среди фармакокинетических характеристик антимикробных ЛС весьма существенными при выборе препарата для конкретного больного являются особенности распределения в организме, прохождение через различные тканевые барьеры, способность проникать в очаг инфекции и создавать в нем адекватные терапевтические концентрации. При этом для успешного лечения инфекций, вызываемых внутриклеточно локализующимися микроорганизмами, антимик-

робные ЛС должны создавать терапевтические уровни не только во внеклеточном пространстве, но и внутри клеток. Для антибиотиков, которые принимаются внутрь, важнейшее значение имеет такой фармакокинетический параметр как биодоступность. Другой параметр — период полувыведения — определяет кратность назначения препарата. Его величина зависит как от структурных особенностей ЛС, так и от состояния органов, осуществляющих элиминацию антибиотиков (почки, печень), функцию которых обязательно надо учитывать при определении режима дозирования антимикробных препаратов.

Основной особенностью нежелательного действия антибиотиков и в значительно меньшей степени других антимикробных ЛС является влияние на нормальную микрофлору человека, причем чаще всего полости рта и кишечника. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев изменения количественного и качественного состава микрофлоры не проявляются клинически, не требуют коррекции и проходят самостоятельно. Иногда могут развиваться антибиотик-ассоциированная диарея, оральный или вагинальный кандидоз, требующие назначения соответствующей терапии. Следует особо отметить, что распространенное мнение о способности антимикробных ЛС угнетать иммунитет ошибочно. Более того, отдельные препараты способны стимулировать определенные звенья иммунной реакции (макролиды, фторхинолоны и др.).