

Группа аминогликозидов

Аминогликозиды являются одним из ранних классов антибиотиков. Первый аминогликозид - стрептомицин был получен в 1944 г. В настоящее время выделяют три поколения аминогликозидов.

Классификация аминогликозидов

I поколение	II поколение	III поколение
Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Неомицин	Тобрамицин	
Канамицин	Нетилмицин	

Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении [нозокомиальных инфекций](#), вызванных аэробными грамотрицательными возбудителями, а также инфекционного эндокардита. Стрептомицин и канамицин используют при лечении туберкулеза. Неомицин как наиболее токсичный среди аминогликозидов применяется только внутрь и местно.

Аминогликозиды обладают потенциальной нефротоксичностью, ототоксичностью и могут вызывать нервно-мышечную блокаду. Однако учет факторов риска, однократное введение всей суточной дозы, короткие курсы терапии и ТЛМ могут уменьшить степень проявления НР.

Механизм действия

Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами. Степень антибактериальной активности аминогликозидов зависит от их максимальной (пиковой) концентрации в сыворотке крови. При совместном использовании с [пенициллинами](#) или [цефалоспоридами](#) наблюдается синергизм в отношении некоторых грамотрицательных и грамположительных аэробных микроорганизмов.

Спектр активности

Для аминогликозидов II и III поколения характерна дозозависимая бактерицидная активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и др.), а также неферментирующих грамотрицательных палочек (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). Аминогликозиды активны в отношении стафилококков, кроме [MRSA](#). Стрептомицин и канамицин действуют на *M.tuberculosis*, в то время как амикацин более активен в отношении *M.avium* и других атипичных микобактерий. Стрептомицин и гентамицин действуют на энтерококки. Стрептомицин активен против возбудителей [чумы](#), [туляремии](#), [бруцеллеза](#).

Аминогликозиды неактивны в отношении *S.pneumoniae*, *S.maltophilia*, *B.cepacia*, анаэробов (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. и др.). Более того, резистентность *S.pneumoniae*, *S.maltophilia* и *B.cepacia* к аминогликозидам может быть использована при идентификации этих микроорганизмов.

Несмотря на то, что аминогликозиды *in vitro* активны в отношении гемофил, шигелл, сальмонелл, легионелл, клиническая эффективность при лечении инфекций, вызванных этими возбудителями, не была установлена.

Фармакокинетика

При приеме внутрь аминогликозиды практически не всасываются, поэтому применяются парентерально (кроме неомицина). После в/м введения всасываются быстро и полностью. Пиковые концентрации развиваются через 30 мин после окончания в/в инфузии и через 0,5-1,5 ч после в/м введения.

Пиковые концентрации аминогликозидов варьируют у различных пациентов, поскольку зависят от объема распределения. Объем распределения, в свою очередь, зависит от массы тела, объема жидкости и жировой ткани, состояния пациента. Например, у пациентов с обширными ожогами, асцитом объем распределения аминогликозидов повышен. Наоборот, при дегидратации или мышечной дистрофии он уменьшается.

Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и перитонеальную жидкости. Способны создавать высокие концентрации в органах с хорошим кровоснабжением: печени, легких, почках (где они накапливаются в корковом веществе). Низкие концентрации отмечаются в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке.

Аминогликозиды плохо проходят через ГЭБ. При воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличивается. У новорожденных в СМЖ достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых.

Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками путем клубочковой фильтрации в неизменном виде, создавая высокие концентрации в моче. Скорость экскреции зависит от возраста, функции почек и сопутствующей патологии пациента. У больных с лихорадкой она может увеличиваться, при понижении функции почек значительно замедляется. У людей пожилого возраста в результате уменьшения клубочковой фильтрации экскреция также может замедляться. Период полувыведения всех аминогликозидов у взрослых с нормальной функцией почек составляет 2-4 ч, у новорожденных - 5-8 ч, у детей - 2,5-4 ч. При почечной недостаточности период полувыведения может возрастать до 70 ч и более.

Нежелательные реакции

Почки: нефротоксический эффект может проявляться повышенной жаждой, значительным увеличением или уменьшением количества мочи, понижением клубочковой фильтрации и повышением уровня креатинина в сыворотке крови. Факторы риска: исходные нарушения функции почек, пожилой возраст, высокие дозы, длительные курсы лечения, одновременное применение других нефротоксичных препаратов ([амфотерицин В](#), [полимиксин В](#), [ванкомицин](#), петлевые диуретики, циклоспорин). Меры контроля: повторные клинические анализы мочи, определение креатинина сыворотки крови и расчет клубочковой фильтрации каждые 3 дня (при уменьшении этого показателя на 50% аминогликозид следует отменить).

Ототоксичность: понижение слуха, шум, звон или ощущение «заложенности» в ушах. Факторы риска: пожилой возраст, исходное нарушение слуха, большие дозы, длительные курсы лечения, одновременное применение других ототоксичных препаратов. Меры профилактики: контроль слуховой функции, включая проведение аудиометрии.

Вестибулотоксичность: нарушение координации движений, головокружение. Факторы риска: пожилой возраст, исходные вестибулярные расстройства, высокие дозы, длительные курсы лечения. Меры профилактики: контроль функции вестибулярного аппарата, включая проведение специальных проб.

Нервно-мышечная блокада: угнетение дыхания вплоть до полного паралича дыхательных мышц. Факторы риска: исходные неврологические заболевания (паркинсонизм, миастения),

одновременное применение миорелаксантов, нарушение функции почек. Меры помощи: в/в введение кальция хлорида или антихолинэстеразных препаратов.

Нервная система: головная боль, общая слабость, сонливость, подергивание мышц, парестезии, судороги; при использовании стрептомицина возможно появление ощущения жжения, онемения или парестезий в области лица и полости рта.

Аллергические реакции (сыпь и др.) встречаются редко.

Местные реакции (флебит при в/в введении) отмечаются редко.

Показания

Эмпирическая терапия (в большинстве случаев назначают в сочетании с β -лактамами, [гликопептидами](#) или антианаэробными препаратами, в зависимости от предполагаемых возбудителей):

[Сепсис](#) неясной этиологии.

[Инфекционный эндокардит](#).

Посттравматические и послеоперационные [менингиты](#).

Лихорадка у пациентов с нейтропенией.

[Нозокомиальная пневмония](#) (включая вентиляционную).

[Пиелонефрит](#).

[Интраабдоминальные инфекции](#).

[Инфекции органов малого таза](#).

[Диабетическая стопа](#).

Послеоперационные или посттравматические [остеомиелиты](#).

Септический артрит.

Местная терапия:

[Инфекции глаз](#) - бактериальный конъюнктивит и кератит.

Специфическая терапия:

[Чума](#) (стрептомицин).

[Туляремия](#) (стрептомицин, гентамицин).

[Бруцеллез](#) (стрептомицин).

[Туберкулез](#) (стрептомицин, канамицин).

Антибиотикопрофилактика:

Деконтаминация кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке (неомицин или канамицин в сочетании с эритромицином).

Аминогликозиды нельзя использовать для лечения [внебольничной пневмонии](#) как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Это связано с отсутствием активности этой группы антибиотиков в отношении основного возбудителя - пневмококка. При терапии нозокомиальной пневмонии аминогликозиды назначают парентерально. Эндотрахеальное введение аминогликозидов ввиду непредсказуемой фармакокинетики не приводит к повышению клинической эффективности.

Ошибочным является назначение аминогликозидов для терапии шигеллезов и сальмонеллезов (как внутрь, так и парентерально), поскольку они клинически неэффективны в отношении возбудителей, локализованных внутриклеточно.

Аминогликозиды не рекомендуется использовать для монотерапии стафилококковых инфекций, так как существуют другие эффективные, но менее токсичные антистафилококковые препараты.

Аминогликозиды не следует применять для лечения неосложненных [инфекций МВП](#), за исключением случаев, когда возбудитель устойчив к другим, менее токсичным антибиотикам.

Аминогликозиды также не следует использовать для местного применения при лечении инфекций кожи ввиду быстрого формирования резистентности у микроорганизмов.

Необходимо избегать использования аминогликозидов для проточного дренирования и ирригации брюшной полости из-за их выраженной токсичности.

Правила дозирования аминогликозидов

У взрослых пациентов могут осуществляться два режима назначения аминогликозидов: *традиционный*, когда их вводят 2-3 раза в сутки (например, стрептомицин, канамицин и амикацин - 2 раза; гентамицин, тобрамицин и нетилмицин - 2-3 раза), и *однократное введение всей суточной дозы*.

Однократное введение всей суточной дозы аминогликозида позволяет оптимизировать терапию препаратами данной группы. Многочисленные клинические испытания показали, что эффективность лечения при однократном режиме назначения аминогликозидов такая же, как и при традиционном, а нефротоксичность выражена в меньшей степени. К тому же при однократном введении суточной дозы уменьшаются экономические затраты. Однако такой режим назначения аминогликозидов не должен использоваться при лечении [инфекционного эндокардита](#).

На выбор дозы аминогликозидов оказывают влияние такие факторы, как масса тела пациента, локализация и тяжесть инфекции, функция почек.

При парентеральном введении дозы всех аминогликозидов должны рассчитываться на килограмм массы тела. Учитывая, что аминогликозиды плохо распределяются в жировой ткани, у пациентов с массой тела, превышающей идеальную более чем на 25%, должна быть проведена коррекция дозы. При этом рассчитанную на фактическую массу тела суточную дозу следует эмпирически снизить на 25%. В то же время у истощенных пациентов доза увеличивается на 25%.

При менингите, сепсисе, пневмонии и других тяжелых инфекциях назначают максимальные дозы аминогликозидов, при [инфекциях МВП](#) - минимальные или средние. Максимальные дозы не следует назначать людям пожилого возраста.

У пациентов с [почечной недостаточностью](#) дозы аминогликозидов обязательно должны понижаться. Это достигается либо уменьшением разовой дозы, либо увеличением интервалов между введениями.

Терапевтический лекарственный мониторинг. Поскольку фармакокинетика аминогликозидов нестабильна и зависит от целого ряда причин, для достижения максимального клинического эффекта при одновременном уменьшении риска развития НР проводят ТЛМ. При этом определяют пиковые и остаточные концентрации аминогликозидов в сыворотке крови. Пиковые концентрации (через 60 мин после в/м или через 15-30 мин после окончания в/в введения), от которых зависит эффективность терапии, при обычном режиме дозирования должны составлять для гентамицина, тобрамицина и нетилмицина не менее 6-10 мкг/мл, для канамицина и амикацина - не менее 20-30 мкг/мл. Остаточные концентрации (перед очередным введением), которые свидетельствуют о степени кумуляции аминогликозидов и позволяют контролировать безопасность терапии, для гентамицина, тобрамицина и нетилмицина должны быть менее 2 мкг/мл, для канамицина и амикацина - менее 10 мкг/мл. Проведение ТЛМ прежде всего необходимо у пациентов с тяжелыми инфекциями и при наличии других факторов риска токсического действия аминогликозидов. При назначении суточной дозы в виде однократного введения обычно контролируют остаточную концентрацию аминогликозидов.

Противопоказания

Аллергические реакции на аминогликозиды.

Предупреждения

Беременность. Аминогликозиды проходят через плаценту и могут оказывать нефротоксическое действие на плод. Имеются сообщения о развитии необратимой двухсторонней врожденной глухоты у детей, матери которых получали аминогликозиды (стрептомицин, тобрамицин) во время беременности. Применение у беременных возможно только по жизненным показаниям.

Кормление грудью. Аминогликозиды проникают в грудное молоко в низких концентрациях. Возможно влияние на микрофлору кишечника ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

Неомицин противопоказан у женщин, кормящих грудью, т.к. отсутствуют данные о безопасности его использования в этот период. Другие аминогликозиды следует применять с осторожностью.

Педиатрия. При использовании повышенных доз у грудных детей отмечалось угнетение ЦНС, проявлявшееся ступором, вялостью, глубоким угнетением дыхания или комой. Следует соблюдать осторожность при использовании аминогликозидов у недоношенных и новорожденных. В результате пониженной функции почек у них отмечается более длительный период полувыведения, что может привести к накоплению и токсическому действию аминогликозидов.

Гериатрия. У пожилых людей аминогликозиды следует использовать только при невозможности применения менее токсичных антибиотиков. Аминогликозиды необходимо дозировать в соответствии с возрастом, массой тела и функцией почек. Не следует назначать максимальные дозы. У людей пожилого возраста даже при нормальной функции почек возможно появление нарушений слуха, поэтому необходим соответствующий контроль, включая проведение аудиометрии.

Нарушение функции почек. В связи с тем, что аминогликозиды выводятся из организма почками в неизменном виде, при почечной недостаточности наблюдается значительное увеличение периода их полувыведения. Необходимо рассчитывать дозы с учетом снижения клиренса креатинина и по возможности проводить ТЛМ.

Неврологические заболевания. При паркинсонизме, миастении и ботулизме возрастает риск развития тяжелой нервно-мышечной блокады (для купирования применяют кальция хлорид в/в или антихолинэстеразные препараты). При поражении VIII пары черепно-мозговых нервов могут развиваться слуховые и вестибулярные расстройства. Необходим соответствующий контроль.

Ботулизм. Возрастает риск развития тяжелой нервно-мышечной блокады (для купирования применяют кальция хлорид в/в или антихолинэстеразные препараты).

Аллергия. Как правило, бывает перекрестной ко всем аминогликозидам.

Лекарственные взаимодействия

Нельзя смешивать в одном шприце или одной инфузионной системе с β -лактамами антибиотиками или гепарином вследствие физико-химической несовместимости.

Усиление токсических эффектов при одновременном назначении двух аминогликозидов или при их сочетании с другими нефро- и ототоксичными препаратами: [полимиксином В](#), [амфотерицином В](#), этакриновой кислотой, фуросемидом, [ванкомицином](#).

Усиление нервно-мышечной блокады при одновременном применении средств для ингаляционного наркоза, опиоидных анальгетиков, магния сульфата и переливании больших количеств крови с цитратными консервантами.

Индометацин, фенилбутазон и другие НПВС, нарушающие почечный кровоток, могут замедлять скорость выведения аминогликозидов.

Информация для пациентов

При терапии аминогликозидами необходимо обращать внимание на любые изменения со стороны органов слуха, вестибулярного аппарата или мочевыводящей системы. При появлении шума или звона в ушах, головокружения, нарушении координации движений или неустойчивости, понижении слуха, значительном увеличении или уменьшении количества мочи, повышенной жажде необходимо обратиться к врачу.

Соблюдать правила использования лекарственных форм для местного применения.

Таблица. Препараты группы аминогликозидов. Основные характеристики и особенности применения

МНН	Лекформа ЛС	$T_{1/2}$, ч *	Режим дозирования	Особенности ЛС
Стрептомицин	Пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г Р-р д/ин. 0,1 г; 0,2 г; 0,5 г	Для всех препаратов: взрослые 2-4 ч, дети 2,5-4 ч, новорожденные 5-8 ч	<i>Парентерально</i> Взрослые и дети: 15 мг/кг/сут (но не более 2,0 г/сут) в 1-2 введения При туберкулезе: Взрослые - 1,0 г/сут в/м (пациентам старше 40 лет - 0,75 г/сут) в одно введение, 2 раза в	Более выражена ото- и вестибулотоксичность. Показания: туберкулез (препарат I ряда), инфекционный эндокардит, бруцеллез, туляремия, чума, раневая инфекция после укуса крысы

МНН	Лекформа ЛС	$T_{1/2}$, ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
			Дети - 20 мг/кг/сут в одно введение, 2 раза в неделю	
Неомицин	Табл. 0,1 г и 0,25 г		<i>Внутрь</i> Взрослые: по 0,5 г каждые 6 ч в течение 1-2 дней	Самый токсичный аминогликозид. Применяется для деконтаминации кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке (в сочетании с эритромицином)
Канамицин	Табл. 0,125 г и 0,25 г Пор. д/ин. 0,5 г; 1,0 г Р-р д/ин. 5 % во флак. по 10 мл и 5 мл		<i>Внутрь</i> Взрослые: 8-12 г/сут в 4 приема <i>Парентерально</i> Взрослые и дети: 15 мг/кг/сут в 1-2 введения	Устаревший аминогликозид. Высокая ото- и нефротоксичность. Сохраняет свое значение как противотуберкулезный препарат II ряда. Применяется для деконтаминации кишечника перед плановыми операциями на толстой кишке (в сочетании с эритромицином)
Гентамицин	Р-р д/ин. 0,01 г/мл; 0,02 г/мл; 0,04 г/мл; 0,06 г/мл в амп. Глаз. кап. 0,3 % во флак. по 10 мл		<i>Парентерально</i> Взрослые и дети старше 1 мес: 3-5 мг/кг/сут в 1-2 введения Новорожденные: см. раздел «Применение АМП у детей» <i>Местно</i> Закапывают по 1-2 кап. в пораженный глаз 3-4 раза в сутки	Основной аминогликозид II поколения. <i>Отличия от аминогликозидов I поколения:</i> - активен в отношении <i>P.aeruginosa</i> (но в настоящее время многие штаммы резистентны); - не действует на <i>M.tuberculosis</i> ; - по сравнению со стрептомицином более нефротоксичен, но менее ото- и вестибулотоксичен. При эмпирическом лечении нозокомиальных инфекций следует учитывать региональные данные о резистентности микрофлоры
Тобрамицин	Р-р д/ин. 0,01 г/мл; 0,04 г/мл в амп. Пор. д/ин. 0,08 г		<i>Парентерально</i> Взрослые и дети: 3-5 мг/кг/сут в 1-2 введения Новорожденные: см. раздел	<i>Отличия от гентамицина:</i> - более активен в отношении <i>P.aeruginosa</i> ; - не действует на энтерококки; - несколько менее

МНН	Лекформа ЛС	$T_{1/2}$, ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
	Глаз. кап. 0,3 % во флак. по 5 мл Глаз. мазь 0,3 % в тубах по 3,5 г		«Применение АМП у детей» <i>Местно</i> Закапывают по 1-2 кап. в пораженный глаз 3-4 раза в сутки Глаз. мазь закладывают в пораженный глаз 3-4 раза в сутки	нефротоксичен
Нетилмицин	Р-р д/ин. 0,01 г/мл; 0,025 г/мл во флак.		<i>Парентерально</i> Взрослые, дети и новорожденные: 4-7,5 мг/кг/сут в 1-2 введения	<i>Отличия от гентамицина:</i> - активен в отношении некоторых нозокомиальных гентамицинорезистентных штаммов грамотрицательных бактерий; - не действует на энтерококки; - обладает меньшей ото- и нефротоксичностью
Амикацин	Р-р д/ин. 0,1 г; 0,25 г; 0,5 г в амп. по 2 мл Пор. д/ин. 0,1 г, 0,25 г; 0,5 г Р-р д/ин. 1,0 г во флак. по 4 мл		<i>Парентерально</i> Взрослые и дети: 15-20 мг/кг/сут в 1-2 введения	Аминогликозид III поколения. Активен в отношении многих нозокомиальных штаммов грамотрицательных бактерий (включая <i>P.aeruginosa</i>), резистентных к гентамицину и нетилмицину, поэтому из аминогликозидов наиболее предпочтителен для эмпирической терапии нозокомиальных инфекций (следует учитывать региональные данные о резистентности). Активен в отношении <i>M.tuberculosis</i> (является противотуберкулезным препаратом II ряда) и некоторых атипичных микобактерий. Не действует на энтерококки. По сравнению с гентамицином менее нефротоксичен, но

МНН	Лекформа ЛС	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
				несколько более ототоксичен
<i>Комбинированные препараты</i>				
Гентамицин/ бетаметазон	Глаз./ушн. кап. 5 мг + 1 мг в 1 мл во флак. по 5 мл Глаз. мазь 5 мг + 1 мг в 1 г в тубах по 5 г	НД	<i>Местно</i> Глаз./ушн. кап. закапывают по 1-2 кап. в пораженный глаз 3-4 раза в сутки, в пораженное ухо - 3-4 кап. 2-4 раза в сутки Глаз. мазь закладывают в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 3-4 раза в сутки	<i>Показания:</i> бактериальные инфекции глаз и наружного слухового прохода с выраженным воспалительным компонентом
Гентамицин/ дексаметазон	Глаз. кап. 5 мг + 1 мг в 1 мл во флак. по 5 мл Глаз. мазь 5 мг + 1 мг в 1 г в тубах по 2,5 г	НД	<i>Местно</i> Глаз. кап. закапывают по 1-2 кап. в пораженный глаз 3-4 раза в сутки Глаз. мазь закладывают в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 3-4 раза в сутки	<i>Показания:</i> бактериальные инфекции глаз с выраженным воспалительным компонентом
Тобрамицин/ дексаметазон	Гл. мазь 3 мг + 1 мг в 1 г в тубах по 3,5 г	НД	<i>Местно</i> Закладывают в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 3-4 раза в сутки	То же
Неомицин/ полимиксин В/ дексаметазон	Глаз./ушн. кап. 3,5 мг + 6 тыс. ЕД/1 мг в 1 мл во флак. по 5 мл Глаз. мазь 3,5 мг + 6 тыс. ЕД + 1 мг в 1 г в тубах по	—	<i>Местно</i> Глаз. мазь закладывают за веко 3-4 раза в сутки Глаз. кап. закапывают по 1-2 кап. 4-6 раз в сутки, в острой стадии - по 2 кап. каждые 1-2 ч Ушн. кап.	<i>Показания:</i> в офтальмологии - бактериальные инфекции глаз с выраженным воспалительным или аллергическим компонентом; в оториноларингологии - наружный отит

МНН	Лекформа ЛС	$T_{1/2}$, ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
	3,5 г		закапывают по 1-5 кап. взрослым, по 1-2 кап. детям 2 раза в сутки	

* При нормальной функции почек

НД - нет данных

Группа хинолонов/фторхинолонов

Препараты класса хинолонов, используемые в клинической практике с начала 60-х годов, по механизму действия принципиально отличаются от других [АМП](#), что обеспечивает их активность в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных, штаммов микроорганизмов. Класс хинолонов включает две основные группы препаратов, принципиально различающихся по структуре, активности, фармакокинетике и широте показаний к применению: нефторированные хинолоны и фторхинолоны. Хинолоны классифицируют по времени введения в практику новых препаратов с улучшенными антимикробными свойствами. Согласно рабочей классификации, предложенной R. Quintiliani (1999), хинолоны разделяют на четыре поколения:

Классификация хинолонов

I поколение:

Налидиксовая кислота

Оксолиновая кислота

Пипемидовая (пипемидиевая) кислота

II поколение:

Ломефлоксацин

Норфлоксацин

Офлоксацин

Пефлоксацин

Ципрофлоксацин

III поколение:

Левифлоксацин

Спарфлоксацин

IV поколение:

Моксифлоксацин

Перечисленные препараты зарегистрированы в России. За рубежом применяются и некоторые другие препараты класса хинолонов, главным образом фторхинолоны.

Хинолоны I поколения преимущественно активны в отношении грамотрицательной флоры и не создают высоких концентраций в крови и тканях.

Фторхинолоны, разрешенные для клинического применения с начала 80-х годов (II поколение), отличаются широким спектром антимикробного действия, включая стафилококки, высокой бактерицидной активностью и хорошей фармакокинетикой, что позволяет применять их для лечения инфекций различной локализации. Фторхинолоны, введенные в практику с середины 90-х годов (III-IV поколение), характеризуются более высокой активностью в отношении

грамположительных бактерий (прежде всего пневмококков), внутриклеточных патогенов, анаэробов (IV поколение), а также еще более оптимизированной фармакокинетикой. Наличие у ряда препаратов лекарственных форм для в/в введения и приема внутрь в сочетании с высокой [биодоступностью](#) позволяет проводить ступенчатую терапию, которая при сопоставимой клинической эффективности существенно дешевле парентеральной.

Высокая бактерицидная активность фторхинолонов позволила разработать для ряда препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин) лекарственные формы для местного применения в виде глазных и ушных капель.

Механизм действия

Хинолоны оказывают бактерицидный эффект. Ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки - ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушают синтез ДНК.

Спектр активности

Нефторированные хинолоны действуют преимущественно на грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp.), а также *Haemophilus* spp. и *Neisseria* spp. Оксолиновая и пипемидовая кислоты, кроме того, активны в отношении *S.aureus* и некоторых штаммов *P.aeruginosa*, но это не имеет клинического значения.

Фторхинолоны имеют значительно более широкий спектр. Они активны в отношении ряда грамположительных аэробных бактерий (*Staphylococcus* spp.), большинства штаммов грамотрицательных, в том числе *E.coli* (включая энтеротоксигенные штаммы), *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *M.morganii*, *Vibrio* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Pasteurella* spp., *Pseudomonas* spp., *Legionella* spp., *Brucella* spp., *Listeria* spp.

Кроме того, фторхинолоны, как правило, активны в отношении бактерий, устойчивых к хинолонам I поколения. Фторхинолоны III и, особенно, IV поколения высокоактивны в отношении пневмококков, более активны, чем препараты II поколения, в отношении внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *M.tuberculosis*, быстрорастущих атипичных микобактерий (*M.avium* и др.), анаэробных бактерий (моксифлоксацин). При этом не уменьшается активность в отношении грамотрицательных бактерий. Важным свойством этих препаратов является активность в отношении ряда бактерий, устойчивых к фторхинолонам II поколения. В связи с высокой активностью в отношении возбудителей бактериальных [инфекций ВДП](#) и [НДП](#) их иногда называют “респираторными” фторхинолонами.

В различной степени к фторхинолонам чувствительны энтерококки, *Corynebacterium* spp., *Campylobacter* spp., *H.pylori*, *U.urealyticum*.

Фармакокинетика

Все хинолоны хорошо всасываются в ЖКТ. Пища может замедлять всасывание хинолонов, но не оказывает существенного влияния на [биодоступность](#). Максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 1-3 ч после приема внутрь. Препараты проходят плацентарный барьер, и в небольших количествах проникают в грудное молоко. Выводятся из организма преимущественно почками и создают высокие концентрации в моче. Частично выводятся с желчью.

Хинолоны I поколения не создают терапевтических концентраций в крови, органах и тканях. Налидиксовая и оксолиновая кислоты подвергаются интенсивной биотрансформации и выводятся

преимущественно в виде активных и неактивных метаболитов. Пипемидовая кислота мало метаболизируется и выводится в неизмененном виде. Период полувыведения налидиксовой кислоты составляет 1-2,5 ч, пипемидовой кислоты - 3-4 ч, оксолиновой кислоты - 6-7 ч. Максимальные концентрации в моче создаются в среднем через 3-4 ч.

При нарушении функции почек выведение хинолонов значительно замедляется.

Фторхинолоны, в отличие от нефторированных хинолонов, имеют большой объем распределения, создают высокие концентрации в органах и тканях, проникают внутрь клеток. Исключение составляет норфлоксацин, наиболее высокие уровни которого отмечаются в кишечнике, МВП и предстательной железе. Наибольших тканевых концентраций достигают офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин. Ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и пефлоксацин проходят через ГЭБ, достигая терапевтических концентраций.

Степень метаболизма зависит от физико-химических свойств препарата: наиболее активно биотрансформируется пефлоксацин, наименее активно - ломефлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин. С калом выводится от 3-4% до 15-28% принятой дозы.

Период полувыведения у различных фторхинолонов колеблется от 3-4 ч (норфлоксацин) до 12-14 ч (пефлоксацин, моксифлоксацин) и даже до 18-20 ч (спарфлоксацин).

При нарушении функции почек наиболее значительно удлиняется период полувыведения офлоксацина, левофлоксацина и ломефлоксацина. При тяжелой почечной недостаточности необходима коррекция доз всех фторхинолонов. При тяжелых нарушениях функции печени может потребоваться коррекция дозы пефлоксацина.

При гемодиализе фторхинолоны удаляются в небольших количествах (офлоксацин - 10-30%, остальные препараты - менее 10%).

Нежелательные реакции

Общие для всех хинолонов

ЖКТ: изжога, боль в эпигастральной области, нарушение аппетита, тошнота, рвота, диарея.

ЦНС: ототоксичность, сонливость, бессонница, головная боль, головокружение, нарушения зрения, парестезии, тремор, судороги.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, ангионевротический отек; фотосенсибилизация (наиболее характерна для ломефлоксацина и спарфлоксацина).

Характерные для хинолонов I поколения

Гематологические реакции: тромбоцитопения, лейкопения; при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы - гемолитическая анемия.

Печень: холестатическая желтуха, гепатит.

Характерные для фторхинолонов (редкие и очень редкие)

Опорно-двигательный аппарат: артропатия, артралгия, миалгия, тендинит, тендовагинит, разрыв сухожилий.

Почки: кристаллурия, транзиторный нефрит.

Сердце: удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

Другие: наиболее часто - кандидоз слизистой оболочки полости рта и/или вагинальный кандидоз, псевдомембранозный колит.

Показания

Хинолоны I поколения

Инфекции МВП: острый цистит, противорецидивная терапия при хронических формах инфекций. Не следует применять при остром пиелонефрите.

Кишечные инфекции: шигеллез, бактериальные энтероколиты (налидиксовая кислота).

Фторхинолоны

Инфекции ВДП: синусит, особенно вызванный полирезистентными штаммами, злокачественный наружный отит.

Инфекции НДП: обострение хронического бронхита, внебольничная и нозокомиальная пневмония, легионеллез.

Кишечные инфекции: шигеллез, брюшной тиф, генерализованный сальмонеллез, иерсиниоз, холера.

Сибирская язва.

Интраабдоминальные инфекции.

Инфекции органов малого таза.

Инфекции МВП (цистит, пиелонефрит).

Простатит.

Гонорея.

Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.

Инфекции глаз.

Менингит, вызванный грамотрицательной микрофлорой (ципрофлоксацин).

Сепсис.

Бактериальные инфекции у пациентов с муковисцидозом.

Нейтропеническая лихорадка.

Туберкулез (ципрофлоксацин, офлоксацин и ломефлоксацин в комбинированной терапии при лекарственноустойчивом туберкулезе).

Норфлоксацин, с учетом особенностей фармакокинетики, применяется только при кишечных инфекциях, инфекциях МВП и простатите.

Противопоказания

Для всех хинолонов

Аллергическая реакция на препараты группы хинолонов.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Беременность.

Дополнительно для хинолонов I поколения

Тяжелые нарушения функции печени и почек.

Тяжелый церебральный атеросклероз.

Дополнительно для всех фторхинолонов

Детский возраст.

Кормление грудью.

Предупреждения

Аллергия. Перекрестная ко всем препаратам группы хинолонов.

Беременность. Достоверных клинических данных о токсическом действии хинолонов на плод нет. Имеются единичные сообщения о гидроцефалии, повышении внутричерепного давления и выбухании родничка у новорожденных, матери которых во время беременности принимали налидиксовую кислоту. В связи с развитием в эксперименте артропатий у неполовозрелых животных применение всех хинолонов при беременности не рекомендуется.

Кормление грудью. Хинолоны в небольших количествах проникают в грудное молоко. Есть сообщения о гемолитической анемии у новорожденных, матери которых принимали налидиксовую кислоту в период кормления грудью. В эксперименте хинолоны вызывали артропатии у неполовозрелых животных, поэтому при назначении их кормящим матерям рекомендуется перевести ребенка на искусственное вскармливание.

Педиатрия. На основании экспериментальных данных применение хинолонов не рекомендуется в период формирования костно-суставной системы. Оксолиновая кислота противопоказана детям до 2 лет, пипемидовая - до 1 года, налидиксовая - до 3 мес.

Фторхинолоны не рекомендуется назначать детям и подросткам. Однако имеющийся клинический опыт и специальные исследования применения фторхинолонов в педиатрии не подтвердили риск повреждения костно-суставной системы, в связи с чем допускается назначение фторхинолонов детям по жизненным показаниям (обострение инфекции при муковисцидозе; тяжелые инфекции различной локализации, вызванные полирезистентными штаммами бактерий; инфекции при нейтропении).

Гериатрия. У пожилых людей увеличивается риск разрыва сухожилий при применении фторхинолонов, особенно в сочетании с глюкокортикоидами.

Заболевания ЦНС. Хинолоны оказывают возбуждающее действие на ЦНС, поэтому их не рекомендуют применять пациентам с судорожным синдромом в анамнезе. Риск развития судорог

повышается у больных с нарушениями мозгового кровообращения, эпилепсией и паркинсонизмом. При использовании налидиксовой кислоты возможно повышение внутричерепного давления.

Нарушения функции почек и печени. Хинолоны I поколения нельзя применять при почечной и печеночной недостаточности, так как вследствие кумуляции препаратов и их метаболитов повышается риск токсических эффектов. Дозы фторхинолонов при тяжелой почечной недостаточности подлежат коррекции.

Острая порфирия. Хинолоны не следует применять пациентам с острой порфирией, так как в эксперименте на животных они оказывают порфириногенный эффект.

Лекарственные взаимодействия

При одновременном применении с антацидами и другими препаратами, содержащими ионы магния, цинка, железа, висмута, может снижаться биодоступность хинолонов вследствие образования невсасываемых хелатных комплексов.

Пипемидовая кислота, цiproфлоксацин, норфлоксацин и пефлоксацин могут замедлять элиминацию метилксантинов (теофиллин, кофеин) и повышать риск их токсических эффектов.

Риск нейротоксических эффектов хинолонов повышается при совместном применении с НПВС, производными нитроимидазола и метилксантинами.

Хинолоны проявляют антагонизм с производными нитрофурана, поэтому следует избегать комбинаций этих препаратов.

Хинолоны I поколения, цiproфлоксацин и норфлоксацин могут нарушать метаболизм непрямых антикоагулянтов в печени, что приводит к увеличению протромбинового времени и риску кровотечений. При одновременном применении может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

Следует с осторожностью назначать фторхинолоны одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT, так как увеличивается риск развития сердечных аритмий.

При одновременном применении с глюкокортикоидами повышается риск разрыва сухожилий, особенно у пожилых людей.

При использовании цiproфлоксацина, норфлоксацина и пефлоксацина совместно с препаратами, ощелачивающими мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат), увеличивается риск кристаллурии и нефротоксических эффектов.

При одновременном применении с азлоциллином и циметидином в связи с понижением канальцевой секреции замедляется элиминация фторхинолонов и повышаются их концентрации в крови.

Информация для пациентов

Препараты хинолонов при приеме внутрь следует запивать полным стаканом воды. Принимать не менее чем за 2 ч до или через 6 ч после приема антацидов и препаратов железа, цинка, висмута.

Строго соблюдать режим и схемы лечения в течение всего курса терапии, не пропускать дозу и принимать ее через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно

скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Выдерживать длительность терапии.

Не использовать препараты с истекшим сроком годности.

В период лечения соблюдать достаточный водный режим (1,2-1,5 л/сут).

Не подвергаться прямому воздействию солнечных и ультрафиолетовых лучей во время применения препаратов и в течение не менее 3 дней после окончания лечения.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в течение нескольких дней или появляются новые симптомы. При появлении боли в сухожилиях следует обеспечить покой пораженному суставу и обратиться к врачу.

Таблица. Препараты группы хинолонов/фторхинолонов. Основные характеристики и особенности применения

МНН	Лекформа ЛС	Ф (внутри), %	T _{1/2} , ч *	Режим дозирования	Особенности ЛС
<i>Хинолоны I поколения (нефторированные)</i>					
Налидиксовая кислота	Капс. 0,5 г Табл. 0,5 г	96	1-2,5	<i>Внутри</i> Взрослые: 0,5-1,0 г каждые 6 ч Дети старше 3 мес: 55 мг/кг в сутки в 4 приема	Активна только в отношении грамотрицательных бактерий. Не применяется при остром пиелонефрите из-за низких концентраций в ткани почек. При назначении более 2 нед дозу следует уменьшить в 2 раза, контролировать функцию почек, печени и картину крови
Оксолиновая (оксолиниевая) кислота	Табл. 0,25 г	НД	6-7	<i>Внутри</i> Взрослые: 0,5-0,75 г каждые 12 ч Дети старше 2 лет: 0,25 г каждые 12 ч	<i>Отличия от налидиксовой кислоты:</i> - переменное всасывание в ЖКТ; - более длительный T _{1/2} ; - хуже переносится
Пипемидовая (пипемидиевая) кислота	Капс. 0,2 г; 0,4 г Табл. 0,4 г	80-90	3-4	<i>Внутри</i> Взрослые: 0,4 г каждые 12 ч Дети старше 1 года: 15 мг/кг/сут в 2 приема	<i>Отличия от налидиксовой кислоты:</i> - более широкий спектр; - более длительный T _{1/2}
<i>Хинолоны II - IV поколений (фторхинолоны)</i>					
Ципрофлоксацин	Табл.	70-80	4-6	<i>Внутри</i>	Наиболее активный

МНН	Лекформа ЛС	Ф (внутри), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
	0,25 г; 0,5 г; 0,75 г; 0,1 г Р-р д/инф. 0,1 и 0,2 г во флак. по 50 мл и 100 мл Конц. д/инф. 0,1 г в амп. по 10 мл Глаз./ушн. кап. 0,3 % Глаз. мазь 0,3 %			<p>Взрослые: 0,25-0,75 г каждые 12 ч; при остром цистите у женщин - 0,1 г каждые 12 ч в течение 3 дней; при острой гонорее - 0,5 г однократно</p> <p><i>В/в</i> Взрослые: 0,4-0,6 г каждые 12 ч Вводят путем медленной инфузии в течение 1 ч</p> <p><i>Местно</i> Глаз. кап. закапывают по 1-2 кап. в пораженный глаз каждые 4 ч, при тяжелом течении - каждый час до улучшения Ушн. кап. закапывают по 2-3 кап. в пораженное ухо 4-6 раз в сутки, при тяжелом течении - каждые 2-3 ч, постепенно урежая по мере улучшения Глаз. мазь закладывают за нижнее веко пораженного глаза 3-5 раз в сутки</p>	<p>фторхинолон в отношении большинства грамотрицательных бактерий Превосходит другие фторхинолоны по активности в отношении <i>P.aeruginosa</i> Применяется в комбинированной терапии лекарственных устойчивых форм туберкулеза</p>
Офлоксацин	Табл. 0,1 г; 0,2 г Р-р д/инф. 2 мг/мл во флак. Глаз./ушн. кап. 0,3 % Глаз. мазь 0,3 %	95-100	4,5-7	<p><i>Внутри</i> Взрослые: 0,2-0,4 г каждые 12 ч; при остром цистите у женщин - 0,1 г каждые 12 ч в течение 3 дней; при острой гонорее - 0,4 г однократно</p>	<p>Наиболее активный фторхинолон II поколения в отношении хламидий и пневмококков. Мало влияет на метаболизм метилксантинов и непрямым антикоагулянтов.</p>

МНН	Лекформа ЛС	F (внутри), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
				<p><i>В/в</i> Взрослые: 0,2-0,4 г/сут в 1-2 введения Вводят путем медленной инфузии в течение 1 ч <i>Местно</i> Глаз. кап. закапывают по 1-2 кап. в пораженный глаз каждые 4 ч, при тяжелом течении - каждый час до улучшения. Ушн. кап. закапывают по 2-3 кап. в пораженное ухо 4-6 раз в сутки, при тяжелом течении - каждые 2-3 ч, постепенно урежая по мере улучшения Глаз. мазь закладывают за нижнее веко пораженного глаза 3-5 раз в сутки</p>	<p>Применяется в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза</p>
Пефлоксацин	<p>Табл. 0,2 г; 0,4 г Р-р д/ин. 0,4 г в амп. по 5 мл Р-р д/ин. в/в 4 мг/мл во флак. по 100 мл</p>	95-100	8-13	<p><i>Внутри</i> Взрослые: 0,8 г на первый прием, далее по 0,4 г каждые 12 ч; при остром цистите у женщин и при острой гонорее - 0,8 г однократно <i>В/в</i> Взрослые: 0,8 г на первое введение, далее по 0,4 г каждые 12 ч Вводят путем медленной инфузии в течение</p>	<p>Несколько уступает по активности <i>in vitro</i> ципрофлоксацину, офлоксацину, левофлоксацину. Лучше других фторхинолонов проникает через ГЭБ. Образует активный метаболит - норфлоксацин</p>

МНН	Лекформа ЛС	Ф (внутри), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
				1 ч	
Норфлоксацин	Табл. 0,2 г; 0,4 г; 0,8 г Глаз./ушн. кап. 0,3 % во флак. по 5 мл	30-70	3-4	<i>Внутри</i> Взрослые: 0,2-0,4 г каждые 12 ч; при остром цистите у женщин - 0,4 г каждые 12 ч в течение 3 дней; при острой гонорее - 0,8 г однократно <i>Местно</i> Глаз. кап. закапывают по 1-2 кап. в пораженный глаз каждые 4 ч, при тяжелом течении - каждый час до улучшения. Ушн. кап. закапывают по 2-3 кап. в пораженное ухо 4-6 раз в сутки, при тяжелом течении - каждые 2-3 ч, постепенно урежая по мере улучшения	Системно применяется только для лечения инфекций МВП, простатита, гонореи и кишечных инфекций (шигеллез). Местно - при инфекциях глаз и наружного уха
Ломефлоксацин	Табл. 0,4 г Глаз. кап. 0,3 % во флак. по 5 мл	95-100	7-8	<i>Внутри</i> Взрослые: 0,4-0,8 г/сут в 1-2 приема <i>Местно</i> Глаз. кап. закапывают по 1-2 кап. в пораженный глаз каждые 4 ч, при тяжелом течении - каждый час до улучшения	Малоактивен в отношении пневмококка, хламидий, микоплазм. Применяется в составе комбинированной терапии лекарственноустойчивых форм туберкулеза. Чаще, чем другие фторхинолоны, вызывает фотодерматиты. Не взаимодействует с метилксантинами и непрямыми антикоагулянтами
Спарфлоксацин	Табл. 0,2 г	60	18-20	<i>Внутри</i> Взрослые: в первый день 0,4-0,2 г в один прием,	По спектру активности близок к левофлоксацину. Высокоактивен в отношении

МНН	Лекформа ЛС	F (внутри), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
				в последующие дни 0,1-0,2 г 1 раз в сутки	микобактерий. Превосходит другие фторхинолоны по длительности действия. Чаще, чем другие фторхинолоны, вызывает фотодерматиты. Не взаимодействует с метилксантинами.
Левифлоксацин	Табл. 0,25 г; 0,5 г Р-р д/инф. 5 мг/мл во флак. по 100 мл	99	6-8	<i>Внутри</i> Взрослые : 0,25-0,5 г каждые 12-24 ч; при остром синусите - 0,5 г 1 раз в сутки; при пневмонии и тяжелых формах инфекций - 0,5 г каждые 12 ч <i>В/в</i> Взрослые: 0,25-0,5 г каждые 12-24 ч, при тяжелых формах 0,5 г каждые 12 ч Вводят путем медленной инфузии в течение 1 ч	Левовращающий изомер офлоксацина. В два раза более активен <i>in vitro</i> , чем офлоксацин, в том числе в отношении грамположительных бактерий, хламидий, микоплазм и микобактерий. Лучше переносится, чем офлоксацин
Моксифлоксацин	Табл. 0,4 г	90	12	<i>Внутри</i> Взрослые: 0,4 г один раз в сутки	Превосходит другие фторхинолоны по активности против пневмококков, включая полирезистентные; хламидий, микоплазм, анаэробов. Не взаимодействует с метилксантинами

* При нормальной функции почек

НД - нет данных

Группа монобактамов

Из монобактамов, или моноциклических β -лактамов, в клинической практике применяется один антибиотик - **азтреонам**. Он имеет узкий спектр антибактериальной активности и используется для лечения инфекций, вызванных аэробной грамотрицательной флорой.

Механизм действия

Азтреонам обладает бактерицидным эффектом, который связан с нарушением образования клеточной стенки бактерий.

Спектр активности

Своеобразие антимикробного спектра действия азтреонама обусловлено тем, что он устойчив ко многим [\$\beta\$ -лактамазам](#), продуцируемым аэробной грамотрицательной флорой, и в то же время разрушается [\$\beta\$ -лактамазами](#) стафилококков, бактероидов и [БЛРС](#).

Клиническое значение имеет активность азтреонама в отношении многих микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, энтеробактер, клебсиелла, протей, серрация, цитробактер, провиденция, морганелла) и *P.aeruginosa*, в том числе в отношении нозокомиальных штаммов, устойчивых к [аминогликозидам](#), [уреидопенициллинам](#) и [цефалоспорином](#).

Азтреонам не действует на ацинетобактер, *S.maltophilia*, *B.ceracia*, грамположительные кокки и анаэробы.

Фармакокинетика

Азтреонам применяется только парентерально. Распределяется во многих тканях и средах организма. Проходит через ГЭБ при воспалении оболочек мозга, через плаценту и проникает в грудное молоко. Очень незначительно метаболизируется в печени, экскретируется преимущественно почками, на 60-75% в неизмененном виде. Период [полувыведения](#) 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 азтреонама в крови понижается на 25-60%.

Нежелательные реакции

ЖКТ: боль или дискомфорт в животе, тошнота, рвота, диарея.

Печень: желтуха, гепатит.

ЦНС: головная боль, головокружение, спутанность сознания, бессонница.

Аллергические реакции (значительно реже, чем при использовании других β -лактамов): сыпь, крапивница, анафилактический шок.

Местные реакции: флебит при в/в введении, боль и отечность в месте инъекции при в/м введении.

Показания

Азтреонам является препаратом резерва для лечения инфекций различной локализации, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями:

[инфекции НДП](#) (внебольничная и нозокомиальная пневмония);

[интраабдоминальные инфекции](#);

[инфекции органов малого таза](#);

[инфекции МВП](#);

[инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов](#);

[сепсис](#).

Учитывая узкий антимикробный спектр действия азтреонама, при эмпирической терапии тяжелых инфекций его следует назначать в сочетании с [АМП](#), активными в отношении грамположительных кокков ([оксациллин](#), [цефалоспорины](#), [линкозамиды](#), [ванкомицин](#)) и анаэробов ([метронидазол](#)).

Противопоказания

Аллергические реакции на азтреонам в анамнезе.

Предупреждения

Аллергия. Следует соблюдать осторожность у пациентов с аллергией немедленного типа (крапивница, анафилактический шок) на другие β-лактамы. Перекрестная аллергия на [пенициллины](#) нехарактерна, однако описаны случаи перекрестной аллергии на [цефтазидим](#).

Беременность. Азтреонам проходит через плаценту и проникает в системный кровоток плода. Безопасность препарата при беременности не установлена, и его применение в этот период нежелательно.

Кормление грудью. Азтреонам проникает в грудное молоко в концентрации менее 1% уровня в сыворотке крови матери. Не всасывается в ЖКТ.

Педиатрия. Нежелательные реакции на азтреонам у детей могут быть сходными с таковыми у взрослых.

Гериатрия. У людей пожилого возраста в связи с понижением функции почек может потребоваться уменьшение дозы азтреонама.

Нарушение функции почек. У пациентов с нарушениями функции почек экскреция азтреонама замедляется, поэтому требуется уменьшение его дозы (см. раздел «[Применение АМП у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью](#)»).

Нарушение функции печени. При циррозе печени возможно умеренное увеличение [периода полувыведения](#) азтреонама, поэтому при использовании высоких доз и длительном лечении может потребоваться уменьшение дозы препарата на 20-25%.

Изменения лабораторных показателей. Во время лечения возможно транзиторное повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, увеличение частичного тромбопластинового и протромбинового времени, положительная реакция Кумбса.

Лекарственные взаимодействия

Не рекомендуется применять азтреонам в сочетании с [карбапенемами](#) ввиду возможного антагонизма. Не следует смешивать азтреонам в одном шприце или инфузионной системе с другими препаратами.

Информация для пациентов

Во время лечения информировать врача об изменении самочувствия или появлении новых симптомов.

**Таблица. Препараты группы монобактамов.
Основные характеристики и особенности применения**

МНН	Лекформа ЛС	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
Азтреонам	Пор. д/ин. 0,5; 1,0 г во флак.	1,5-2	<i>В/в</i> или <i>в/м</i> Взрослые: 3,0-8,0 г/сут в 3-4 введения; при синегнойной инфекции - до 12,0 г/сут; при инфекциях МВП - 1,0-3,0 г/сут в 2-3 введения Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение АМП у детей»; старше 1 мес: 30 мг/кг каждые 6-8 ч; при муковисцидозе - 50 мг/кг каждые 6 ч	Препарат резерва при инфекциях, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями. Доза корректируется при нарушении функции почек (см. раздел «Применение АМП у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью»). При циррозе печени доза уменьшается на 20-25 %

* При нормальной функции почек и печени

Группа цефалоспоринов

Цефалоспорины относятся к β -лактамам и представляют один из наиболее обширных классов [АМП](#). Выделяют четыре поколения цефалоспоринов, причем первые три представлены препаратами для парентерального и перорального применения. Благодаря высокой эффективности и низкой токсичности, цефалоспорины занимают одно из первых мест по частоте клинического использования среди всех [АМП](#). Показания к применению препаратов каждого из поколений зависят от особенностей их антимикробной активности и фармакокинетических характеристик. Структурное сходство цефалоспоринов с [пенициллинами](#) предопределяют одинаковый механизм антимикробного действия и перекрестную аллергию у некоторых пациентов.

Классификация цефалоспоринов

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

Механизм действия

Цефалоспорины оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением образования клеточной стенки бактерий (см. [«Группа пенициллинов»](#)).

Спектр активности

В ряду от I к III поколению для цефалоспоринов характерна тенденция к расширению спектра действия и повышению уровня антимикробной активности в отношении грамотрицательных бактерий при некотором понижении активности в отношении грамположительных микроорганизмов.

Общим для всех цефалоспоринов является отсутствие значимой активности в отношении энтерококков, [MRSA](#) и *L.monocytogenes*. [КНС](#), менее чувствительны к цефалоспорином, чем *S.aureus*.

Цефалоспорины I поколения

Характеризуются сходным антимикробным спектром, однако препараты, предназначенные для приема внутрь (цефалексин, цефадроксил), несколько уступают парентеральным (цефазолин).

Антибиотики активны в отношении *Streptococcus* spp. (*S.pyogenes*, *S.pneumoniae*) и метициллиночувствительных *Staphylococcus* spp. По уровню антипневмококковой активности цефалоспорины I поколения уступают аминопеницилинам и большинству более поздних цефалоспоринов. Клинически важной особенностью является отсутствие активности в отношении энтерококков и листерий.

Несмотря на то, что цефалоспорины I поколения устойчивы к действию стафилококковых [β-лактамаз](#), отдельные штаммы, являющиеся гиперпродуцентами этих ферментов, могут проявлять к ним умеренную устойчивость. Пневмококки проявляют полную ПР к цефалоспорином I поколения и [пеницилинам](#).

Цефалоспорины I поколения обладают узким спектром действия и невысоким уровнем активности в отношении грамотрицательных бактерий. Они эффективны против *Neisseria* spp., однако клиническое значение этого факта ограничено. Активность в отношении *H.influenzae* и *M.catarrhalis* клинически незначима. Природная активность в отношении *M.catarrhalis* достаточно высока, однако они чувствительны к гидролизу [β-лактамазами](#), которые продуцируют практически 100% штаммов. Из представителей семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P.mirabilis*, при этом активность в отношении сальмонелл и шигелл не имеет клинического значения. Среди штаммов *E.coli* и *P.mirabilis*, вызывающих внебольничные и особенно нозокомиальные инфекции, широко распространена приобретенная устойчивость, обусловленная продукцией [β-лактамаз](#) широкого и расширенного спектров действия.

Другие энтеробактерии, *Pseudomonas* spp. и неферментирующие бактерии устойчивы.

Ряд анаэробов чувствителен, устойчивость проявляют *B.fragilis* и родственные микроорганизмы.

Цефалоспорины II поколения

Между двумя основными представителями этого поколения - цефуроксимом и цефаклором - существуют определенные различия. При сходном антимикробном спектре цефуроксим более активен в отношении *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. Оба препарата неактивны в отношении энтерококков, [MRSA](#) и листерий.

Пневмококки проявляют ПР к цефалоспорином II поколения и [пенициллину](#).

Спектр действия цефалоспоринов II поколения в отношении грамотрицательных микроорганизмов шире, чем у представителей I поколения. Оба препарата активны в отношении *Neisseria* spp., но клиническое значение имеет только активность цефуроксима в отношении гонококков. Цефуроксим более активен в отношении *M. catarrhalis* и *Haemophilus* spp., поскольку устойчив к гидролизу их [β-лактамазами](#), в то время как цефаклор частично разрушается этими ферментами.

Из семейства *Enterobacteriaceae* чувствительны не только *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *P.mirabilis*, но и *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*. При продукции перечисленными микроорганизмами [β-лактамаз широкого спектра](#) они сохраняют чувствительность к цефуроксиму. Цефуроксим и цефаклор разрушаются [БЛРС](#).

Некоторые штаммы *Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri* могут проявлять умеренную чувствительность к цефуроксиму *in vitro*, однако клиническое применение этого [АМП](#) при инфекциях, вызываемых перечисленными микроорганизмами, нецелесообразно.

Псевдомонады, другие неферментирующие микроорганизмы, анаэробы группы *B.fragilis* устойчивы к цефалоспорином II поколения.

Цефалоспорины III поколения

Цефалоспорины III поколения наряду с общими чертами характеризуются определенными особенностями.

Базовыми АМП этой группы являются цефотаксим и цефтриаксон, практически идентичные по своим антимикробным свойствам. Оба характеризуются высоким уровнем активности в отношении *Streptococcus* spp., при этом значительная часть пневмококков, устойчивых к пенициллину, сохраняет чувствительность к цефотаксиму и цефтриаксону. Эта же закономерность характерна и для зеленящих стрептококков. Цефотаксим и цефтриаксон активны в отношении *S.aureus*, кроме MRSA, в несколько меньшей степени - в отношении КНС. Коринебактерии (кроме *C.jejkeium*), как правило чувствительны.

Энтерококки, MRSA, *L.monocytogenes*, *B.antracis* и *B.cereus* - устойчивы.

Цефотаксим и цефтриаксон высокоактивны в отношении менингококков, гонококков, *H.influenzae* и *M.catarrhalis*, в том числе и в отношении штаммов с пониженной чувствительностью к пенициллину, независимо от механизма устойчивости.

Цефотаксим и цефтриаксон обладают высокой природной активностью в отношении практически всех представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая микроорганизмы, продуцирующие β -лактамазы широкого спектра. Устойчивость *E.coli* и *Klebsiella* spp. чаще всего обусловлена продукцией БЛРС. Устойчивость *Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri* обычно связана с гиперпродукцией хромосомных β -лактамаз класса С.

Цефотаксим и цефтриаксон иногда бывают активны *in vitro* в отношении некоторых штаммов *P.aeruginosa*, других неферментирующих микроорганизмов и *B.fragilis*, однако их никогда не следует применять при соответствующих инфекциях.

Цефтазидим и цефоперазон по основным антимикробным свойствам сходны с цефотаксимом и цефтриаксоном. К их отличительным характеристикам можно отнести следующие:

выраженная (особенно у цефтазидима) активность в отношении *P.aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов;

существенно меньшая активность в отношении стрептококков, прежде всего *S.pneumoniae*;

высокая чувствительность к гидролизу БЛРС.

Цефиксим и цефтибутен отличаются от цефотаксима и цефтриаксона по следующим параметрам:

отсутствие значимой активности в отношении *Staphylococcus* spp.;

цефтибутен малоактивен в отношении пневмококков и зеленящих стрептококков;

оба препарата неактивны или малоактивны в отношении *Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri*.

Цефалоспорины IV поколения

Цефепим по многим параметрам близок к цефалоспорином III поколения. Однако благодаря некоторым особенностям химической структуры обладает повышенной способностью проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и относительной устойчивостью к гидролизу хромосомными β -лактамазами класса С. Поэтому, наряду со свойствами, характерными

для базовых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), цефепим проявляет следующие особенности:

высокую активность в отношении *P.aeruginosa* и неферментирующих микроорганизмов;

активность в отношении микроорганизмов - гиперпродуцентов хромосомных [β-лактамаз класса C](#), таких как: *Enterobacter* spp., *C.freundii*, *Serratia* spp., *M.morganii*, *P.stuartii*, *P.rettgeri*;

более высокую устойчивость к гидролизу [БЛРС](#) (однако клиническое значение этого факта окончательно неясно).

Ингибиторозащищенные цефалоспорины

Единственным представителем этой группы β-лактамов является цефоперазон/сульбактам. По сравнению с цефоперазоном спектр действия комбинированного препарата расширен за счет анаэробных микроорганизмов, препарат также активен в отношении большинства штаммов энтеробактерий, продуцирующих [β-лактамазы](#) широкого и расширенного спектров. Данный [АМП](#) высокоактивен в отношении *Acinetobacter* spp. за счет антибактериальной активности сульбактама.

Фармакокинетика

Пероральные цефалоспорины хорошо всасываются в ЖКТ. [Биодоступность](#) зависит от конкретного препарата и варьирует от 40-50% (цефиксим) до 95% (цефалексин, цефадроксил, цефаклор). Всасывание цефаклора, цефиксима и цефтибутена может несколько замедляться при наличии пищи. Цефуроксим аксетил во время всасывания гидролизуетсся с высвобождением активного цефуроксима, причем пища способствует этому процессу. Парентеральные цефалоспорины хорошо всасываются при в/м введении.

Цефалоспорины распределяются во многих тканях, органах (кроме предстательной железы) и секретах. Высокие концентрации отмечаются в легких, почках, печени, мышцах, коже, мягких тканях, костях, синовиальной, перикардальной, плевральной и перитонеальной жидкостях. В желчи наиболее высокие уровни создают цефтриаксон и цефоперазон. Цефалоспорины, особенно цефуроксим и цефтазидим, хорошо проникают во внутриглазную жидкость, но не создают терапевтических уровней в задней камере глаза.

Способность преодолевать ГЭБ и создавать терапевтические концентрации в СМЖ в наибольшей степени выражена у цефалоспоринов III поколения - цефотаксима, цефтриаксона и цефтазидима, а также цефепима, относящегося к IV поколению. Цефуроксим умеренно проходит через ГЭБ только при воспалении оболочек мозга.

Большинство цефалоспоринов практически не метаболизируется. Исключение составляет цефотаксим, который биотрансформируется с образованием активного метаболита. Экскретируются препараты преимущественно почками, при этом в моче создаются очень высокие концентрации. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения - почками и печенью. Период [полувыведения](#) большинства цефалоспоринов колеблется в пределах 1-2 ч. Более длительный период полувыведения имеют цефиксим, цефтибутен (3-4 ч) и цефтриаксон (до 8,5 ч), что обеспечивает возможность их назначения 1 раз в сутки. При почечной недостаточности режимы дозирования цефалоспоринов (кроме цефтриаксона и цефоперазона) требуют коррекции.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции: крапивница, сыпь, мультиформная эритема, лихорадка, эозинофилия, сывороточная болезнь, бронхоспазм, отек Квинке, анафилактический шок. Меры помощи при

развитии анафилактического шока: обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости интубация), оксигенотерапия, адреналин, глюкокортикоиды.

Гематологические реакции: положительная проба Кумбса, в редких случаях эозинофилия, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия. Цефоперазон может вызывать гипопротромбинемию со склонностью к кровотечениям.

ЦНС: судороги (при использовании высоких доз у пациентов с нарушениями функции почек).

Печень: повышение активности трансаминаз (чаще при применении цефоперазона). Цефтриаксон в высоких дозах может вызывать холестаза и псевдохолелитиаз.

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит. При подозрении на псевдомембранозный колит (появление жидкого стула с примесью крови) необходимо отменить препарат и провести ректороманоскопическое исследование. Меры помощи: восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости внутрь назначают антибиотики, активные в отношении *C.difficile* ([метронидазол](#) или [ванкомицин](#)). Нельзя использовать лоперамид.

Местные реакции: болезненность и инфильтрат при в/м введении, флебит - при в/в введении.

Другие: кандидоз полости рта и влагалища.

Показания

Цефалоспорины I поколения

Основным показанием для применения цефазолина в настоящее время является периоперационная профилактика в хирургии. Он используется также для лечения инфекций кожи и мягких тканей.

Рекомендации к применению цефазолина для лечения [инфекций МВП](#) и дыхательных путей на сегодняшний день следует рассматривать как недостаточно обоснованные в связи с его узким спектром активности и широким распространением устойчивости среди потенциальных возбудителей.

Цефалексин:

[стрептококковый тонзиллофарингит](#) (препарат второго ряда);

внебольничные [инфекции кожи и мягких тканей](#) легкой и средней степени тяжести.

Цефалоспорины II поколения

Цефуросим:

[внебольничная пневмония](#), требующая госпитализации;

внебольничные [инфекции кожи и мягких тканей](#);

[инфекции МВП](#) (пиелонефрит средней степени тяжести и тяжелый);

[периоперационная профилактика в хирургии](#).

Цефуросим аксетил, цефаклор:

[инфекции ВДП](#) и [НДП](#) (ОСО, острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);

[инфекции МВП](#) (пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей);

внебольничные [инфекции кожи и мягких тканей](#) легкой и средней степени тяжести.

Цефуроксим и цефуроксим аксетил можно использовать в виде ступенчатой терапии.

Цефалоспорины III поколения

Цефотаксим, цефтриаксон

Внебольничные инфекции:

острая [гонорея](#);

ОСО (цефтриаксон).

Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции:

[инфекции НДП](#);

тяжелые формы [инфекций МВП](#);

тяжелые формы [инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов](#);

[интраабдоминальные инфекции](#);

[инфекции органов малого таза](#);

генерализованный сальмонеллез;

[менингит](#);

[сепсис](#).

Цефтазидим, цефоперазон

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](#)).

Применение парентеральных цефалоспоринов III поколения возможно как в виде монотерапии, так и в комбинации с [АМП](#) других групп.

Цефиксим, цефтибутен

[Инфекции МВП](#): пиелонефрит легкой и средней степени тяжести, пиелонефрит у беременных и кормящих женщин, острый цистит и пиелонефрит у детей.

Пероральный этап ступенчатой терапии различных тяжелых внебольничных и нозокомиальных грамотрицательных инфекций после достижения стойкого эффекта от применения парентеральных препаратов.

[Инфекции ВДП](#) и [НДП](#) (не рекомендуется применять цефтибутен при возможной пневмококковой этиологии).

Цефоперазон/сульбактам

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

[интраабдоминальные инфекции](#) и [инфекции малого таза](#);

[инфекции НДП](#) (пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры);

осложненные [инфекции МВП](#);

[сепсис](#).

Инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

Цефалоспорины IV поколения

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.

Противопоказания

Аллергическая реакция на цефалоспорины.

Предупреждения

Аллергия. Перекрестная ко всем цефалоспорином. У 10% пациентов с аллергией на [пенициллины](#) может отмечаться аллергия и на цефалоспорины I поколения. Перекрестная аллергия на [пенициллины](#) и цефалоспорины II-III поколения наблюдается значительно реже (1-3%). Если в анамнезе имеются аллергические реакции немедленного типа (например, крапивница, анафилактический шок) на [пенициллины](#), то цефалоспорины I поколения следует применять с осторожностью. Цефалоспорины других поколений более безопасны.

Беременность. Цефалоспорины используются при беременности без каких-либо ограничений, хотя адекватных контролируемых исследований их безопасности для беременных женщин и плода не проводилось.

Кормление грудью. Цефалоспорины в низких концентрациях проникают в грудное молоко. При использовании кормящими матерями возможно изменение кишечной микрофлоры, сенсibilизация ребенка, кожная сыпь, кандидоз. С осторожностью применяют при кормлении грудью. Не следует применять цефиксим и цефтибутен, из-за отсутствия соответствующих клинических исследований.

Педиатрия. У новорожденных возможно увеличение периода полувыведения цефалоспоринов в связи с замедленной почечной экскрецией. Цефтриаксон, имеющий высокую степень связывания с белками плазмы крови, может вытеснять из связи с белками билирубин, поэтому его следует с осторожностью применять у новорожденных с гипербилирубинемией, особенно у недоношенных.

Гериатрия. В связи с изменениями функции почек у людей пожилого возраста возможно замедление экскреции цефалоспоринов, что может потребовать коррекции режима дозирования.

Нарушение функции почек. В связи с тем, что большинство цефалоспоринов выводятся из организма почками преимущественно в активном состоянии, режимы дозирования этих АМП (кроме цефтриаксона и цефоперазона) при почечной недостаточности подлежат коррекции. При использовании цефалоспоринов в высоких дозах, особенно при сочетании с аминогликозидами или петлевыми диуретиками, возможен нефротоксический эффект.

Нарушение функции печени. Значительная часть цефоперазона выводится с желчью, поэтому при тяжелых заболеваниях печени его дозу следует уменьшать. У пациентов с патологией печени отмечается повышенный риск гипопротромбинемии и кровотечений при использовании цефоперазона; в целях профилактики рекомендуется принимать витамин К.

Стоматология. При длительном применении цефалоспоринов возможно развитие кандидоза полости рта.

Лекарственные взаимодействия

Антациды уменьшают всасывание пероральных цефалоспоринов в ЖКТ. Между приемами этих препаратов должны быть интервалы не менее 2 ч.

При сочетании цефоперазона с антикоагулянтами и антиагрегантами возрастает риск кровотечений, особенно желудочно-кишечных. Не рекомендуется сочетать цефоперазон с тромболитиками.

В случае употребления алкоголя на фоне лечения цефоперазоном может развиваться дисульфирамоподобная реакция.

При сочетании цефалоспоринов с аминогликозидами и/или петлевыми диуретиками, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, возможно повышение риска нефротоксичности.

Информация для пациентов

Внутри цефалоспорины желателно принимать, запивая достаточным количеством воды. Цефуроксим аксетил необходимо принимать во время еды, все другие препараты - независимо от приема пищи (при появлении диспептических явлений допустим прием во время или после еды).

Жидкие лекарственные формы для приема внутрь готовить и принимать в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Строго соблюдать предписанный режим назначений в течение всего курса лечения, не пропускать дозы и принимать их через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Выдерживать длительность терапии, особенно при стрептококковых инфекциях.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в течение нескольких дней или появляются новые симптомы. При появлении сыпи, крапивницы или других признаков аллергической реакции необходимо прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Не рекомендуется принимать антациды в течение 2 ч до и после приема цефалоспоринов.

Во время лечения цефоперазоном и в течение двух дней после его завершения следует избегать употребления алкогольных напитков.

**Таблица 1. Препараты группы цефалоспоринов.
Основные характеристики и особенности применения внутрь**

МНН	Лекформа ЛС	F (внутри), %	T _{1/2} , ч *	Режим дозирования	Особенности ЛС
Цефалексин	Табл. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г Капс. 0,25 г; 0,5 г Гран. д/сусп. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл во флак. по 60 мл Пор. д/р-ра д/приема внутри 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл; 0,5 г/5 мл во флак.	95	1	Взрослые: 0,5-1,0 г каждые 6 ч; при стрептококковом тонзиллофарингите - 0,5 г каждые 12 ч в течение 10 дней Дети: 45 мг/кг/сут в 3 приема; при стрептококковом тонзиллофарингите - 12,5-25 мг/кг каждые 12 ч в течение 10 дней	Цефалоспорин I поколения. Преимущественная активность в отношении грамположительных кокков. Показания: тонзиллофарингит, нетяжелые инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов
Цефуросксим аксетил	Гран. д/сусп. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл во флак. или саше Табл. 0,125 г; 0,25 г; 0,5 г	50-70 (во время еды) 37 (натошак)	1,2-1,5	Взрослые: 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: 30 мг/кг/сут в 2 приема во время еды; при среднем отите - 40 мг/кг/сут в 2 приема во время еды;	Цефалоспорин II поколения. Более активен в отношении пневмококков и грамотрицательных бактерий. Пища повышает биодоступность. Показания: инфекции ДП, МВП, кожи и мягких тканей. Может использоваться для ступенчатой терапии после

МНН	Лекформа ЛС	F (внутри), %	T _{1/2} , ч *	Режим дозирования	Особенности ЛС
				при стрептококковом тонзиллофарингите - 20 мг/кг/сут в 2 приема во время еды в течение 10 дней	парентерального цефуросима
Цефаклор	Капс. 0,25 г; 0,5 г Пор. д/сусп. 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл во флак. Сусп. д/приема внутрь 0,125 г/5 мл во флак. Гран. 0,125 г; 0,25 г; 0,375 г в пак. Табл. 0,5 г Табл. рег. высвоб. 0,375 г; 0,5 г; 0,75 г	95	0,5-1	Взрослые: 0,25-0,5 г каждые 8 ч (при стрептококковом тонзиллофарингите в течение 10 дней) Дети: 20-40 мг/кг/сут в 2-3 приема (при стрептококковом тонзилло-фарингите в течение 10 дней)	Цефалоспорин II поколения. <i>Отличия от цефуросима акетила:</i> - менее устойчив к β-лактамазам; - менее активен в отношении пневмококков, <i>H. influenzae</i> и <i>M. catarrhalis</i>
Цефиксим	Капс. 0,1 г; 0,2 г; 0,4 г Сусп. д/приема внутрь 0,1 г/5 мл Пор. д/сусп. 0,1 г/5 мл	40-50	3-4	Взрослые: 0,4 г/сут в 1-2 приема Дети старше 6 мес: 8 мг/кг/сут в 1-2 приема	Цефалоспорин III поколения. Расширенный спектр активности в отношении грамтрицательных бактерий. Показания: инфекции ДП и МВП. Может использоваться для ступенчатой терапии после парентеральных цефалоспоринов III поколения
Цефтибутен	Капс. 0,2 г; 0,4 г Пор. д/сусп. 0,036 г/мл во флак.	65	3-4	Взрослые: 0,4 г/сут в один прием Дети: 9 мг/кг/сут в 1-2 приема	Цефалоспорин III поколения. <i>Отличия от цефиксима:</i> - более высокая биодоступность; - менее активен в отношении пневмококков

* При нормальной функции почек

**Таблица 2. Препараты группы цефалоспоринов.
Основные характеристики и особенности парентерального применения**

МНН	Лекформа ЛС	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
1	2	3	4	5
Цефазолин	Пор. д/ин. 0,125 г; 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г; 10,0 г во флак.	1,5-2	<i>В/в и в/м</i> Взрослые: 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: 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения	Цефалоспорин I поколения. Преимущественная активность в отношении грамположительных кокков. Показания: периперационная профилактика в хирургии, амбулаторные инфекции кожи и мягких тканей
Цефуросим	Пор. д/ин. 0,25 г; 0,75 г; 1,5 г во флак.	1,5	<i>В/в и в/м</i> Взрослые: 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: 50-100 мг/кг/сут в 3-4 введения	Цефалоспорин II поколения. Более активен в отношении пневмококков и грамотрицательных бактерий. Показания: внебольничная пневмония, инфекции МВП, кожи и мягких тканей, периперационная профилактика.
Цефотаксим	Пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флак.	1	<i>В/в и в/м</i> Взрослые: 3,0-8,0 г/сут в 3-4 введения; при менингите - 12-16 г/сут в 4-6 введений; при неосложненной гонорее - 0,5 г в/м однократно Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение АМП у детей»; старше 1 мес: 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения; при менингите -	Базовый цефалоспорин III поколения. Высокая активность в отношении стрептококков и грамотрицательных микроорганизмов. Показания: тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции, менингит, острая гонорея

МНН	Лекформа ЛС	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
1	2	3	4	5
			0,2 г/кг/сут в 4-6 введений	
Цефтриаксон	Пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флак.	6-8,5	<i>В/в и в/м</i> Взрослые: 1,0-2,0 г/сут в одно введение; при менингите - 2,0-4,0 г/сут в 2 введения; при острой гонорее - 0,25 г в/м однократно Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение АМП у детей»; старше 1 мес: 20-75 мг/кг/сут в 1-2 введения; при менингите - 100 мг/кг/сут в 2 введения (но не более 4,0 г/сут); при остром среднем отите - 50 мг/кг в/м, 1-3 инъекции (но не более 1,0 г на введение)	Базовый цефалоспориин III поколения. <i>Отличия от цефотаксима:</i> - длительный T _{1/2} ; - экскреция с мочой и с желчью; - может вызывать псевдохолелитиаз
Цефтазидим	Пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флак.	1,5-2	<i>В/в и в/м</i> Взрослые: 3,0-6,0 г/сут в 2-3 введения (при синегнойной инфекции - 3 раза в сутки) Дети: 30-100 мг/кг/сут в 2-3 введения; при менингите - 0,2 г/кг/сут в 3 введения	Цефалоспориин III поколения, активный в отношении синегнойной палочки. Менее активен в отношении стрептококков. Показания: инфекции при выявлении или высокой вероятности <i>P.aeruginosa</i> и других неферментирующих микроорганизмов; инфекции на фоне нейтропении
Цефоперазон	Пор. д/ин. 1,0 г; 2,0 г во флак.	1,5-2,5	<i>В/в и в/м</i> Взрослые: 4-12 г/сут в 2 введения (при синегнойной инфекции каждые	Цефалоспориин III поколения активный в отношении синегнойной палочки. <i>Отличия от цефтазидима:</i> - менее активен в отношении <i>P.aeruginosa</i> ;

МНН	Лекформа ЛС	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
1	2	3	4	5
			6 ч) Дети: 50-100 мг/кг/сут в 2-3 введения	- выводится не только с мочой, но и с желчью; - хуже проникает через ГЭБ; - может вызывать гипопротромбинемия и дисульфирамоподобную реакцию
Цефепим	Пор. д/ин. 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г во флак.	2	<i>В/в и в/м</i> Взрослые: 2,0-4,0 г/сут в 2 введения Дети старше 2 мес: 50 мг/кг/сут в 3 введения; при муковисцидозе - 0,15 г/кг/сут в 3 введения (но не более 2,0 г/сут)	Цефалоспорины IV поколения. Высокая активность в отношении энтеробактерий, <i>P.aeruginosa</i> и других неферментирующих микроорганизмов. Активность в отношении некоторых штаммов, устойчивых к III поколению цефалоспоринов. Более высокая устойчивость к БЛРС. Показания: тяжелые нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентной микрофлорой; инфекции на фоне нейтропении
Цефоперазон/сульбактам	Пор. д/ин. 2,0 г во флак.	1,5-2,5/1	<i>В/в и в/м</i> Взрослые: 4,0-8,0 г/сут в 2 введения Дети: 40-80 мг/сут в 2-3 введения	Ингибиторозащищенный цефалоспорины. Соотношение компонентов 1:1. Высокая активность в отношении <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>B.fragilis</i> . Показания: тяжелые, преимущественно нозокомиальные, инфекции, вызванные полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой; инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний

* При нормальной функции почек

Группа пенициллинов

Пенициллины являются первыми [АМП](#), разработанными на основе продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Они относятся к обширному классу β -лактамовых антибиотиков (β -лактамов), который включает также [цефалоспорины](#), [карбапенемы](#) и [монобактамы](#). Общим в структуре этих антибиотиков является четырехчленное β -лактамовое кольцо. β -лактамы составляют основу современной химиотерапии, так как занимают ведущее или важное место в лечении большинства инфекций.

Классификация пенициллинов

Природные:

Бензилпенициллин (пенициллин), натриевая и калиевая соли
Бензилпенициллин прокаин (новокаиновая соль пенициллина)
Бензатин бензилпенициллин
Феноксиметилпенициллин

Полусинтетические:

изоксазолилпенициллины

Оксациллин

аминопенициллины

Ампициллин
Амоксициллин

карбоксипенициллины

Карбенициллин
Тикарциллин

уреидопенициллины

Азлоциллин
Пиперациллин

ингибиторозащищенные пенициллины

Амоксициллин/клавуланат
Ампициллин/сульбактам
Тикарциллин/клавуланат
Пиперациллин/тазобактам

Родоначальником пенициллинов (и вообще всех β -лактамов) является бензилпенициллин (пенициллин G, или просто пенициллин), применяющийся в клинической практике с начала 40-х годов. В настоящее время группа пенициллинов включает целый ряд препаратов, которые в зависимости от происхождения, химической структуры и антимикробной активности подразделяются на несколько подгрупп. Из природных пенициллинов в медицинской практике

применяются бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин. Другие препараты представляют собой полусинтетические соединения, получаемые в результате химической модификации различных природных [АМП](#) или промежуточных продуктов их биосинтеза.

Механизм действия

Пенициллины (и все другие β -лактамы) обладают бактерицидным эффектом. Мишень их действия - пенициллинсвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана - биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. Блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.

Для преодоления широко распространенной среди микроорганизмов приобретенной устойчивости, связанной с продукцией особых ферментов - [\$\beta\$ -лактамаз](#), разрушающих β -лактамы, - были разработаны соединения, способные необратимо подавлять активность этих ферментов, так называемые ингибиторы [\$\beta\$ -лактамаз](#) - клавулановая кислота (клавуланат), сульбактам и тазобактам. Они используются при создании комбинированных (ингибиторозащищенных) пенициллинов.

Поскольку пептидогликан и пенициллинсвязывающие белки отсутствуют у млекопитающих, специфическая токсичность в отношении макроорганизма для β -лактамов нехарактерна.

Спектр активности

Природные пенициллины

Характеризуются идентичным антимикробным спектром, но несколько различаются по уровню активности. Величина [МПК](#) феноксиметилпенициллина в отношении большинства микроорганизмов, как правило, несколько выше, чем бензилпенициллина.

Эти [АМП](#) активны в отношении грамположительных бактерий, таких как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp., в меньшей степени - в отношении *Enterococcus* spp. Для энтерококков характерны также межвидовые различия в уровне чувствительности к пенициллинам: если штаммы *E.faecalis* обычно чувствительны, то *E.faecium*, как правило, устойчивы.

К природным пенициллинам высокочувствительны листерии (*L.monocytogenes*), эризипелотрикс (*E.rhusiopathiae*), большинство коринебактерий (включая *C.diphtheriae*) и родственных микроорганизмов. Важным исключением является высокая частота устойчивости среди *C.jikeium*.

Из грамотрицательных бактерий к природным пенициллинам чувствительны *Neisseria* spp., *P.multocida* и *H.ducreyi*.

Большинство анаэробных бактерий (актиномицеты, *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.) чувствительны к природным пенициллинам. Практически важным исключением из спектра активности природных пенициллинов являются *B.fragilis* и другие бактероиды.

Природные пенициллины высокоактивны в отношении спирохет (*Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*).

Приобретенная резистентность к природным пенициллинам чаще всего встречается среди стафилококков. Она связана с продукцией [\$\beta\$ -лактамаз](#) (частота распространения 60-80%) или наличием дополнительного пенициллинсвязывающего белка. В последние годы отмечается рост устойчивости гонококков.

Изоксазолилпенициллины (пенициллиназостабильные, антистафилококковые пенициллины)

В России основным [АМП](#) этой группы является оксациллин. По антимикробному спектру он близок к природным пенициллинам, однако уступает им по уровню активности в отношении большинства микроорганизмов. Принципиальным отличием оксациллина от других пенициллинов является устойчивость к гидролизу многими [β-лактамазами](#).

Основное клиническое значение имеет устойчивость оксациллина к стафилококковым [β-лактамазам](#). Благодаря этому оксациллин оказывается высокоактивным в отношении подавляющего большинства штаммов стафилококков (включая [PRSA](#)) - возбудителей внебольничных инфекций. Активность препарата в отношении других микроорганизмов не имеет практического значения. Оксациллин не действует на стафилококки, резистентность которых к пенициллинам связана не с выработкой [β-лактамаз](#), а с появлением атипичных [ПСБ](#) - [MRSA](#).

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

Спектр активности аминопенициллинов расширен за счет действия на некоторых представителей семейства *Enterobacteriaceae* - *E.coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. и *P.mirabilis*, для которых характерен низкий уровень продукции хромосомных [β-лактамаз](#). По активности в отношении шигелл ампициллин несколько превосходит амоксициллин.

Преимущество аминопенициллинов перед природными пенициллинами отмечается в отношении *Haemophilus* spp. Важное значение имеет действие амоксициллина на *H.pylori*.

По спектру и уровню активности в отношении грамположительных бактерий и анаэробов аминопенициллины сопоставимы с природными пенициллинами. Однако листерии более чувствительны к аминопенициллинам.

Аминопенициллины подвержены гидролизу всеми [β-лактамазами](#).

Антимикробный спектр ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) расширен за счет таких грамотрицательных бактерий, как *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*, а также анаэробов группы *B.fragilis*, которые синтезируют хромосомные [β-лактамазы](#) класса А.

Кроме того, ингибиторозащищенные аминопенициллины активны в отношении микрофлоры с приобретенной резистентностью, обусловленной продукцией [β-лактамаз](#): стафилококков, гонококков, *M.catarrhalis*, *Haemophilus* spp., *E.coli*, *P.mirabilis*.

В отношении микроорганизмов, устойчивость которых к пенициллинам не связана с продукцией [β-лактамаз](#) (например, [MRSA](#), *S.pneumoniae*), ингибиторозащищенные аминопенициллины каких-либо преимуществ не проявляют.

Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины

Спектр действия карбенициллина и тикарциллина* в отношении грамположительных бактерий в целом совпадает с таковым других пенициллинов, но уровень активности ниже.

* Не зарегистрирован в России

Карбоксипенициллины действуют на многих представителей семейства *Enterobacteriaceae* (за исключением *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*), а также на *P.aeruginosa* и другие неферментирующие микроорганизмы. Следует учитывать, что многие штаммы синегнойной палочки в настоящее время устойчивы.

Эффективность карбоксипенициллинов ограничивается способностью многих бактерий к выработке различных [β-лактамаз](#). Негативный эффект некоторых из этих ферментов (класс А) не проявляется в отношении ингибиторозащищенного производного тикарциллина - тикарциллин/клавуланата, который имеет более широкий антимикробный спектр за счет действия на *Klebsiella* spp., *P.vulgaris*, *C.diversus*, а также *B.fragilis*. К нему реже отмечается резистентность других грамотрицательных бактерий и стафилококков. Однако наличие ингибитора [β-лактамаз](#) не всегда обеспечивает активность в отношении ряда грамотрицательных бактерий, продуцирующих хромосомные β-лактамазы класса С.

Необходимо также иметь в виду, что тикарциллин/клавуланат не имеет преимуществ перед тикарциллином по действию на *P.aeruginosa*.

Уреидопенициллины и ингибиторозащищенные уреидопенициллины

Азлоциллин и пиперациллин обладают сходным спектром активности. По действию на грамположительные бактерии они существенно превосходят карбоксипенициллины и приближаются к аминопенициллинам и природным пенициллинам.

Уреидопенициллины высокоактивны в отношении практически всех важнейших грамотрицательных бактерий: семейства *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, других псевдомонад и неферментирующих микроорганизмов (*S.maltophilia*).

Однако самостоятельное клиническое значение уреидопенициллинов достаточно ограничено, что объясняется их лабильностью к действию подавляющего большинства [β-лактамаз](#) как стафилококков, так и грамотрицательных бактерий.

Этот недостаток в значительной степени компенсирован у ингибиторозащищенного препарата пиперациллин/тазобактама, обладающего наиболее широким спектром (включающим анаэробы) и высоким уровнем антибактериальной активности среди всех пенициллинов. Тем не менее, как и в случае с другими ингибиторозащищенными пенициллинами, штаммы, вырабатывающие [β-лактамазы](#) класса С, являются устойчивыми к пиперациллин/тазобактаму.

Фармакокинетика

Бензилпенициллин, карбоксипенициллины и уреидопенициллины в значительной степени разрушаются под влиянием соляной кислоты желудочного сока, поэтому применяются только парентерально. Феноксиметилпенициллин, оксациллин и аминопенициллины более кислотоустойчивы и могут назначаться внутрь. Наилучшим всасыванием в ЖКТ характеризуется амоксициллин (75% и более). Наиболее высокую степень всасывания (93%) имеют специальные растворимые таблетки (*флемоксин солютаб*). Биодоступность амоксициллина не зависит от приема пищи. Всасывание феноксиметилпенициллина составляет 40-60% (при приеме натощак концентрации в крови несколько выше). Хуже всасываются ампициллин (35-40%) и оксациллин (25-30%), причем пища значительно уменьшает их [биодоступность](#). Всасывание ингибитора β-лактамаз клавуланата составляет 75% и под влиянием пищи может несколько увеличиваться.

Бензилпенициллин прокаин и бензатин бензилпенициллин вводятся только в/м. Медленно всасываясь из места инъекции, создают более низкие, по сравнению с натриевой и калиевой солями бензилпенициллина, концентрации в сыворотке крови. Оказывают пролонгированное действие (объединяются под названием «депо-пенициллины»). Терапевтические уровни

бензилпенициллин прокаина в крови сохраняются в течение 18-24 ч, а бензатин бензилпенициллина - до 2-4 нед.

Пенициллины распределяются во многих органах, тканях и биологических жидкостях. Создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости. Наиболее высокие концентрации в желчи характерны для уреидопенициллинов. В небольших количествах проходят через плаценту и проникают в грудное молоко. Плохо проходят через ГЭБ и гематофтальмический барьер, а также в предстательную железу. При воспалении оболочек мозга проницаемость через ГЭБ увеличивается. Распределение ингибиторов [β-лактамаз](#) существенно не отличается от такового для пенициллинов.

Клинически значимой биотрансформации в печени могут подвергаться оксациллин (до 45%) и уреидопенициллины (до 30%). Другие пенициллины практически не метаболизируются и выводятся из организма в неизменном виде. Среди ингибиторов [β-лактамаз](#) наиболее интенсивно метаболизируется клавуланат (около 50%), в меньшей степени - сульбактам (около 25%), еще слабее - тазобактам.

Большинство пенициллинов экскретируется почками. Их [период полувыведения](#) составляет в среднем около 1 ч (кроме «депо-пенициллинов») и значительно возрастает при почечной недостаточности. Оксациллин и уреидопенициллины имеют двойной путь выведения - почками и через билиарную систему. Их период полувыведения в меньшей степени изменяется при нарушении функции почек.

Почти все пенициллины полностью удаляются при гемодиализе. Концентрация пиперациллин/тазобактама уменьшается при проведении гемодиализа на 30-40%.

Нежелательные реакции

Аллергические реакции: крапивница, сыпь, отек Квинке, лихорадка, эозинофилия, бронхоспазм, анафилактический шок (чаще при использовании бензилпенициллина). Меры помощи при развитии анафилактического шока: обеспечение проходимости дыхательных путей (при необходимости интубация), оксигенотерапия, адреналин, глюкокортикоиды.

ЦНС: головная боль, тремор, судороги (чаще у детей и у пациентов с почечной недостаточностью при применении карбенициллина или очень больших доз бензилпенициллина); психические расстройства (при введении больших доз бензилпенициллин прокаина).

ЖКТ: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, псевдомембранозный колит (чаще при использовании ампициллина и ингибиторозащищенных пенициллинов). При подозрении на псевдомембранозный колит (появление жидкого стула с примесью крови) необходимо отменить препарат и провести ректороманоскопическое исследование. Меры помощи: восстановление водно-электролитного баланса, при необходимости внутрь применяют антибиотики, активные в отношении *C.difficile* ([метронидазол](#) или [ванкомицин](#)). Нельзя использовать лоперамид.

Нарушения электролитного баланса: гиперкалиемия (при использовании больших доз бензилпенициллина калиевой соли у больных с почечной недостаточностью, а также при сочетании ее с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ); гипернатриемия (чаще при применении карбенициллина, реже - уреидопенициллинов и больших доз бензилпенициллина натриевой соли), которая может сопровождаться появлением или усилением отеков (у пациентов с сердечной недостаточностью), повышением АД.

Местные реакции: болезненность и инфильтрат при в/м введении (особенно бензилпенициллина калиевой соли), флебит при в/в введении (чаще при использовании карбенициллина).

Печень: повышение активности трансаминаз, может сопровождаться лихорадкой, тошнотой, рвотой (чаще при использовании оксациллина в дозах более 6 г/сут или ингибиторозащищенных пенициллинов).

Гематологические реакции: понижение уровня гемоглобина, нейтропения (чаще при использовании оксациллина); нарушение агрегации тромбоцитов, иногда с тромбоцитопенией (при применении карбенициллина, реже - уреидопенициллинов).

Почки: транзиторная гематурия у детей (чаще при использовании оксациллина); интерстициальный нефрит (очень редко).

Сосудистые осложнения (вызываются бензилпенициллин прокаином и бензатин бензилпенициллином): синдром Онэ - ишемия и гангрена конечностей при введении в артерию; синдром Николау - эмболия сосудов легких и головного мозга при введении в вену. Меры профилактики: введение строго в/м в верхний наружный квадрант ягодицы, пациент во время инъекции должен находиться в горизонтальном положении.

Другие: неаллергическая («ампициллиновая») макулопапулезная сыпь, которая не сопровождается зудом и может исчезнуть без отмены препарата (при использовании аминопенициллинов).

Кандидоз полости рта и/или вагинальный кандидоз (при применении амино-, карбокси-, уреидо- и ингибиторозащищенных пенициллинов).

Показания

Природные пенициллины

В настоящее время природные пенициллины целесообразно использовать для эмпирической терапии только инфекций известной этиологии (лабораторно подтвержденных либо отличающихся характерной клинической картиной). В зависимости от особенностей и тяжести течения инфекции возможно применение парентеральных (обычных или пролонгированных) или пероральных лекарственных форм природных пенициллинов.

Инфекции, вызванные *S.pyogenes*, и их последствия:

[тонзиллофарингит](#);

скарлатина;

[рожа](#);

круглогодичная профилактика ревматизма.

Инфекции, вызванные *S.pneumoniae*:

[внебольничная пневмония](#);

[менингит](#);

[сепсис](#);

профилактика пневмококковых инфекций после спленэктомии.

Инфекции, вызванные другими стрептококками:

[инфекционный эндокардит](#) (в комбинации с [гентамицином](#) или [стрептомицином](#));

Менингококковые инфекции (менингит, менингококцемия).

[Сифилис.](#)

[Лептоспироз.](#)

[Клещевой боррелиоз \(болезнь Лайма\).](#)

[Газовая гангрена.](#)

Актиномикоз.

Поскольку пролонгированные пенициллины не создают высоких концентраций в крови и практически не проходят через ГЭБ, они не применяются для лечения тяжелых инфекций. Показания к их использованию ограничиваются лечением [тонзиллофарингита](#) и [сифилиса](#) (кроме нейросифилиса), профилактикой [рожи](#), скарлатины и ревматизма. Феноксиметилпенициллин применяется для лечения легких и среднетяжелых стрептококковых инфекций ([тонзиллофарингит](#), [рожа](#)).

В связи с нарастанием устойчивости гонококков к пенициллину его эмпирическое применение для лечения [гонореи](#) неоправданно.

Оксациллин

Подтвержденные или предполагаемые стафилококковые инфекции различной локализации (при подтверждении чувствительности к оксациллину или при незначительном риске распространения метициллинорезистентности).

[Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов.](#)

[Пневмония.](#)

[Инфекционный эндокардит.](#)

[Менингит.](#)

[Сепсис.](#)

Аминопенициллины и ингибиторозащищенные аминопенициллины

Основные показания для применения этих препаратов совпадают. Назначение аминопенициллинов более обоснованно при легких и неосложненных инфекциях, а их ингибиторозащищенных производных - при более тяжелых или рецидивирующих формах, а также при наличии данных о высокой частоте распространения β -лактамазопродуцирующих микроорганизмов.

Путь введения (парентерально или внутрь) выбирается в зависимости от тяжести инфекции. Для приема внутрь более целесообразно использовать амоксициллин или амоксициллин/клавуланат.

[Инфекции ВДП](#) и [НДП](#): ОСО, синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония.

[Внебольничные инфекции МВП](#): острый цистит, пиелонефрит.

[Менингит](#), вызванный *H.influenzae* или *L.monocytogenes* (ампициллин).

[Эндокардит](#) (ампициллин в сочетании с [гентамицином](#) или [стрептомицином](#)).

[Кишечные инфекции](#): шигеллез, сальмонеллез (ампициллин).

Эрадикация *H.pylori* при язвенной болезни (амоксициллин).

Профилактика [эндокардита](#).

Дополнительными показаниями для назначения ингибиторозащищенных аминопенициллинов являются:

[инфекции кожи и мягких тканей](#);
[интраабдоминальные инфекции](#);
[периоперационная профилактика](#).

Карбоксипенициллины и ингибиторозащищенные карбоксипенициллины

Клиническое значение карбоксипенициллинов в настоящее время уменьшается. В качестве показаний для их применения могут быть рассмотрены нозокомиальные инфекции, вызванные чувствительными штаммами *P.aeruginosa*. При этом карбоксипенициллины следует назначать только в комбинации с другими [АМП](#), активными в отношении синегнойной палочки ([аминогликозиды II-III поколения](#), [фторхинолоны](#)).

Показания для применения тикарциллина/клавуланата несколько шире и включают 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, мягких тканей, костей и суставов](#);
[сепсис](#).

Уреидопенициллины и ингибиторозащищенные уреидопенициллины

Уреидопенициллины в комбинации с [аминогликозидами](#) применяются при синегнойной инфекции (в случае чувствительности *P.aeruginosa*).

Пиперациллин/тазобактам используется для лечения тяжелых, преимущественно нозокомиальных, смешанных (аэробно-анаэробных) инфекций различной локализации:

[НДП](#) (нозокомиальная пневмония, включая ВАП; эмпиема плевры, абсцесс легкого);

[кожи и мягких тканей](#) (включая [диабетическую стопу](#));

[интраабдоминальных](#) и [малого таза](#);

послеродовых гнойно-септических осложнений;

ЖВП, желчного перитонита, абсцессов печени;

[МВП](#) (осложненных, на фоне постоянных катетеров);

инфекций на фоне нейтропении и других форм иммунодефицита.

Противопоказания

Аллергическая реакция на пенициллины. Бензилпенициллин прокаин также противопоказан у пациентов, имеющих аллергию на прокаин (новокаин).

Предупреждения

Аллергия. Является перекрестной ко всем [АМП](#) пенициллиновой группы. У некоторых пациентов с аллергией на [цефалоспорины](#) может отмечаться аллергия и на пенициллины. Необходимо учитывать данные аллергологического анамнеза, в сомнительных случаях проводить кожные пробы. Пациентам с аллергией на прокаин (новокаин) нельзя назначать бензилпенициллин прокаин. При появлении во время лечения пенициллинами признаков аллергической реакции (сыпь и др.) следует немедленно отменить [АМП](#).

Беременность. Пенициллины, включая ингибиторозащищенные, используются у беременных женщин без каких-либо ограничений, хотя адекватных и строго контролируемых исследований безопасности у людей не проводилось.

Кормление грудью. Несмотря на то, что пенициллины не создают высоких концентраций в грудном молоке, их применение у кормящих женщин может приводить к сенсibilизации новорожденных, появлению у них сыпи, развитию кандидоза и диареи.

Педиатрия. У новорожденных и детей раннего возраста вследствие незрелости систем почечной экскреции пенициллинов возможна их кумуляция. Отмечается повышенный риск нейротоксического действия с развитием судорог. При использовании оксациллина может наблюдаться транзиторная гематурия. Пиперациллин/тазобактам не применяется у детей до 12 лет.

Гериатрия. У пожилых людей, вследствие возрастных изменений функции почек, может потребоваться коррекция режима дозирования пенициллинов.

Нарушение функции почек. Поскольку пенициллины экскретируются преимущественно почками в неизменном виде, при почечной недостаточности необходимо корректировать режим дозирования. У пациентов с нарушениями функции почек возрастает риск развития гиперкалиемии при использовании бензилпенициллина калиевой соли.

Патология свертывания крови. При использовании карбенициллина, нарушающего агрегацию тромбоцитов, может повышаться риск кровотечений. В меньшей степени это характерно для уреидопенициллинов.

Застойная сердечная недостаточность. Большие дозы бензилпенициллина натриевой соли, карбенициллина и, в меньшей степени, других пенициллинов, действующих на синегнойную палочку, могут вызывать появление или усиление отеков.

Артериальная гипертензия. Большие дозы бензилпенициллина натриевой соли, карбенициллина и в меньшей степени других пенициллинов, действующих на синегнойную палочку, могут приводить к повышению АД и понижению эффективности антигипертензивных препаратов (в случае их применения).

Инфекционный мононуклеоз. «Ампициллиновая» сыпь отмечается у 75-100% пациентов с мононуклеозом.

Стоматология. Длительное применение пенициллинов, особенно расширенного спектра и ингибиторозащищенных, может приводить к развитию [кандидоза полости рта](#).

Лекарственные взаимодействия

Пенициллины нельзя смешивать в одном шприце или в одной инфузионной системе с [аминогликозидами](#) ввиду их физико-химической несовместимости.

При сочетании ампициллина с аллопуринолом возрастает риск «ампициллиновой» сыпи.

Применение высоких доз бензилпенициллина калиевой соли в сочетании с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или ингибиторами АПФ предопределяет повышенный риск гиперкалиемии.

Требуется соблюдать осторожность при сочетании пенициллинов, активных в отношении синегнойной палочки, с антикоагулянтами и антиагрегантами ввиду потенциального риска повышенной кровоточивости. Не рекомендуется сочетать с тромболитиками.

Следует избегать применения пенициллинов в сочетании с [сульфаниламидами](#), так как при этом возможно ослабление их бактерицидного эффекта.

Холестирамин связывает пенициллины в ЖКТ и уменьшает их [биодоступность](#) при приеме внутрь.

Пероральные пенициллины могут понижать эффективность пероральных контрацептивов за счет нарушения enteroгепатической циркуляции эстрогенов.

Пенициллины способны замедлять выведение из организма метотрексата за счет ингибирования его канальцевой секреции.

Информация для пациентов

Внутрь пенициллины следует принимать, запивая достаточным количеством воды. Ампициллин и оксациллин необходимо принимать за 1 ч до еды (либо через 2 ч после еды), феноксиметилпенициллин, амоксициллин и амоксициллин/клавуланат - независимо от приема пищи.

Суспензию для приема внутрь готовить и принимать в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Строго соблюдать предписанный режим в течение всего курса лечения, не пропускать дозу и принимать ее, через равные промежутки времени. В случае пропуска дозы принять ее как можно скорее; не принимать, если почти наступило время приема следующей дозы; не удваивать дозу. Выдерживать длительность терапии, особенно при стрептококковых инфекциях.

Не использовать препараты с истекшим сроком годности или разложившиеся, поскольку они могут оказать токсическое действие.

Проконсультироваться с врачом, если улучшение не наступает в течение нескольких дней и появляются новые симптомы. При появлении сыпи, крапивницы или других признаков аллергической реакции необходимо прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

**Таблица. Препараты группы пенициллинов.
Основные характеристики и особенности применения**

МНН	Лекформа ЛС	F (внутри), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
<i>Природные пенициллины</i>					
Бензилпенициллин (калиевая и натриевая соль)	Пор. д/ин. 250 тыс. ЕД; 500 тыс. ЕД; 1 млн ЕД; 1,5 млн ЕД; 5 млн ЕД; 10 млн ЕД во флак.	10-20	0,5-0,7	<i>Парентерально</i> Взрослые: 4-12 млн ЕД/сут в 4-6 введений; при стрептококковом тонзиллофарингите - 500 тыс. ЕД каждые 8-12 ч в течение 10 дней; при менингите и эндокардите - 18-24 млн ЕД/сут в 6 введений Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение АМП у детей»; старше 1 мес: 50-100 тыс. ЕД/кг/сут в 4 введения; при стрептококковом тонзиллофарингите - 25-50 тыс. ЕД/кг/сут в 2 введения в течение 10 дней; при менингите - 300-400 тыс. ЕД/кг/сут в 6 введений	Основной природный пенициллин. Преимущественная активность в отношении грамположительных микроорганизмов. Высокая аллергенность
Бензилпенициллин прокаин	Пор. д/ин. 600 тыс. ЕД; и 1,2 млн ЕД; во флак.	НД	24	<i>В/м</i> Взрослые: 600 тыс.-1,2 млн ЕД/сут в 1-2 введения Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение АПМ у детей»; старше 1 мес: 50-100 тыс. ЕД/кг/сут в 1-2 введения	Не создает высоких концентраций в крови. Показания: стрептококковые инфекции легкой и средней тяжести, амбулаторные формы пневмококковой пневмонии. При передозировке

МНН	Лекформа ЛС	Ф (внутри), %	T _{1/2} , ч *	Режим дозирования	Особенности ЛС
					возможны психические расстройства. Противопоказан при аллергии на прокаин (новокаин)
Бензатин бензилпенициллин	Пор. д/ин. 300 тыс. ЕД; 600 тыс. ЕД; 1,2 млн ЕД; 2,4 млн ЕД во флак.	НД	Несколько дней	<i>В/м</i> Взрослые: 1,2-2,4 млн ЕД однократно; при сифилисе - 2,4 млн ЕД/сут каждые 5-7 дней (2-3 инъекции); для профилактики ревматизма и рецидивирующей рожи - 1,2-2,4 млн ЕД г 1 раз в месяц Дети: 1,2 млн ЕД однократно; для профилактики ревматизма - 600 тыс.-1,2 млн ЕД г 1 раз в месяц	Не создает высоких концентраций в крови. Не допускается внутрисосудистое введение. Показания: сифилис, стрептококковые инфекции легкой и средней тяжести, профилактика скарлатины и рецидивирующей рожи, круглогодичная профилактика ревматизма
Бензилпенициллин (калиевая соль)/ бензилпенициллин прокаин/бензатин бензилпенициллин (1:1:1) (Бициллин-3)	Пор. д/ин. 1,2 млн ЕД во флак.	НД	Несколько дней	<i>В/м</i> Взрослые и дети: 1,2 млн ЕД однократно	Не создает высоких концентраций в крови. Не допускается внутрисосудистое введение. Показания: стрептококковые инфекции легкой и средней тяжести, круглогодичная профилактика ревматизма. Противопоказан при аллергии на прокаин (новокаин)
Бензатин бензилпенициллин	Пор. д/ин. 1,5 млн ЕД во	НД	Несколько дней	<i>В/м</i> Взрослые и дети:	См. Бициллин-3

МНН	Лекформа ЛС	Ф (внутри), %	T _{1/2} , ч *	Режим дозирования	Особенности ЛС
ин/ бензилпенициллин прокаиин (4:1) (Бициллин-5)	флак.			1,5 млн ЕД однократно; для профилактики ревматизма - 1,5 млн ЕД г 1 раз в месяц	
Феноксиметилпенициллин	Табл. 0,1 г; 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 1,5 г; 1 млн ЕД; 1,2 млн МЕ Табл. раств. 600 тыс. МЕ; 1 млн МЕ Драже 100 тыс. ЕД Пор. д/сусп. д/приема внутри 0,3 г; 0,6 г; 1,2 г; 300 тыс. МЕ/5 мл Гран. д/сусп. д/приема внутри 125 мг/5 мл; 300 тыс. МЕ/5 мл Сир. 400 мг/мл; 750 тыс. МЕ/5 мл Кап. д/приема внутри 150 тыс. МЕ/мл	40-60	0,5-1,0	<i>Внутри</i> Взрослые: 0,25-0,5 г каждые 6 ч; при стрептококковом тонзиллофарингите - 0,25 г каждые 8-12 ч в течение 10 дней; для профилактики ревматизма - 0,25 г каждые 12 ч. Дети: 30-40 мг/кг/сут в 4 приема; при стрептококковом тонзиллофарингите - 0,125-0,25 г каждые 8-12 ч в течение 10 дней	Не создает высоких концентраций в крови. Показания: стрептококковые инфекции легкой и средней степени тяжести, круглогодичная профилактика ревматизма

Изоксазолилпенициллины

Оксациллин	Капс. 0,25 г Табл. 0,25 г; 0,5 г Пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г во флак.	25-30	0,5-0,7	<i>Внутри</i> Взрослые: 0,5-1,0 г каждые 6 ч за 1 ч до еды Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение АМП у детей»; старше 1 мес: 40-60 мг/кг/сут в 3-4 приема (но не более 1,5 г/сут) <i>Парентерально</i>	Антистафилококковый пенициллин. При приеме внутри не создает высоких концентраций в крови. Показания: стафилококковые инфекции (кроме вызванных MRSA)
------------	--	-------	---------	--	--

МНН	Лекформа ЛС	Ф (внутри), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
				Взрослые: 4-12 г/сут в 4-6 введений Дети: 0,2-0,3 г/кг/сут в 4-6 введений	
<i>Аминопенициллины</i>					
Ампициллин	Табл. 0,125 г; 0,25 г Капс. 0,25 г; 0,5 г Сусп. д/приема внутрь 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл Пор. д/ин. 0,25 г; 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г Пор. д/сусп. д/приема внутрь 5 г Сир., 0,25 г/5 мл Пор. д/кап. д/приема внутрь для детей 100 мг/мл	35-40	1,0	<i>Внутри</i> Взрослые: 0,5 г каждые 6 ч за 1 ч до еды Дети: 30-50 мг/кг/сут в 4 приема <i>Парентерально</i> Взрослые: 2-6 г/сут в 4 введения; при менингите и эндокардите - 8-12 г/сут в 4-6 введений Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение АМП у детей»; старше 1 мес: 50-100 мг/кг/сут в 4 введения; при менингите - 0,3 г/кг/сут в 6 введений	Спектр активности расширен за счет <i>E.coli</i> , сальмонелл, шигелл, не продуцирующих β-лактамазы штаммов <i>H.influenzae</i> . При приеме внутрь не создает высоких концентраций в крови. Может вызывать неаллергическую сыпь
Амоксициллин	Табл. 0,125 г; 0,25 г; 0,5 г; 0,375 г; 0,75 г; 1,0 г Табл. раств. 0,75 г; 1,0 г Капс. 0,25 г; 0,5 г Кап. д/приема внутрь 100 мг/мл Гран. д/сусп. д/приема внутрь 0,125 г/5 мл; 0,25 г/5 мл	75-93**	1-1,3	<i>Внутри</i> Взрослые: 0,25-0,5 г каждые 8 ч; для профилактики эндокардита - 3,0 г однократно Дети: 30-60 мг/кг/сут в 3 приема	Биодоступность не зависит от пищи. Показания: инфекции ДП и МВП легкой и средней степени тяжести; эрадикация <i>H.pylori</i> ; профилактика эндокардита

МНН	Лекформа ЛС	Ф (внутри), %	T _{1/2} , ч*	Режим дозирования	Особенности ЛС
<i>Карбоксипенициллины</i>					
Карбенициллин	Пор. д/ин. 1,0 г во флак.	10-20	1	<i>В/в</i> Взрослые и дети: 0,4-0,6 г/кг/сут в 6-8 введений Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30-60 мин	Главное клиническое значение - активность в отношении <i>P.aeruginosa</i> , но сейчас многие штаммы устойчивы. Низкая активность в отношении грамположительных кокков. Может вызывать электролитные расстройства, нарушение агрегации тромбоцитов, флебит
<i>Уреидопенициллины</i>					
Азлоциллин	Пор. д/ин. 0,5 г; 1,0 г; 2,0 г; 4,0 г во флак.	НД	1	<i>В/в</i> Взрослые: 0,2-0,35 г/кг/сут в 4-6 введений Дети: до 1 мес: см. раздел «Применение АМП у детей»; старше 1 мес: 0,2-0,3 г/кг/сут в 4 введения Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин	Спектр расширен за счет <i>Enterobacteriaceae</i> и неферментирующих бактерий. Главное клиническое значение - активность в отношении <i>P.aeruginosa</i> , но сейчас многие штаммы устойчивы. Переносится лучше, чем карбенициллин
Пиперациллин	Пор. д/ин. 1,0 г; 2,0 г; 3,0 г; 4,0 г во флак.	НД	1	<i>В/в</i> Взрослые: 0,2-0,3 г/кг/сут в 4-6 введений Дети: 0,15-0,3 г/кг/сут в 3-4 введения	Спектр расширен за счет <i>Enterobacteriaceae</i> и неферментирующих бактерий. Главное

МНН	Лекформа ЛС	Ф (внутри), %	T _{1/2} , ч *	Режим дозирования	Особенности ЛС
				Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин	клиническое значение - активность в отношении <i>P.aeruginosa</i> , но сейчас многие штаммы устойчивы. Переносится лучше, чем карбенициллин
<i>Ингибиторозащищенные пенициллины</i>					
Амоксициллин/ клавуланат	Пор. д/сусп. д/приема внутри 0,156 г/5 мл для детей; 0,312 г/5 мл Табл. 0,375 г; 0,625 г; 1,0 г Пор. д/кап. 0,063 г/мл Пор. лиоф. д/ин. 0,6 г; 1,2 г	90/75	1,3/1	<i>Внутри (во время еды)</i> Взрослые: 0,375-0,625 г каждые 8-12 ч Дети: 40-60 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 приема <i>В/в</i> Взрослые: 1,2 г каждые 6-8 ч. Дети: 40-60 мг/кг/сут (по амоксициллину) в 3 введения	Спектр расширен за счет PRSA, продуцирующих β-лактамазы штаммов <i>H.influenzae</i> , представителей <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>B.fragilis</i> . Более широкие возможности при инфекциях ДП и МВП. Может использоваться при инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях, для профилактики в хирургии
Ампициллин/ сульбактам (Сультамициллин)	Табл. 0,375 г Пор. д/сусп. д/приема внутри 0,25 г/5 мл Пор. лиоф. д/ин. 0,25 г;	НД	1/1	<i>Внутри</i> Взрослые: 0,375-0,75 г каждые 12 ч Дети: 50 мг/кг/сут в 2 приема <i>Парентерально</i> Взрослые: 1,5-12 г/сут в 3-4 введения Дети: 150 мг/кг/сут в 3-4 введения	Спектр расширен за счет PRSA, продуцирующих β-лактамазы штаммов <i>H.influenzae</i> , некоторых представителей <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>B.fragilis</i> . Более широкие возможности
Ампициллин/ сульбактам	0,5 г; 0,75 г; 1,0 г; 1,5 г; 3,0 г во флак.				

МНН	Лекформа ЛС	Ф (внутри), %	T _{1/2} , ч *	Режим дозирования	Особенности ЛС
					при инфекциях ДП и МВП. Может использоваться при инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях, для профилактики в хирургии
Тикарциллин/клавуланат	Пор. лиоф. д/инф. 1,6 г и 3,2 г во флак.	НД	1/1	<i>V/v</i> Взрослые: 3,1 г каждые 6-8 ч, при тяжелых инфекциях - каждые 4 ч Дети: 0,2-0,3 г/кг/сут в 4-6 введений Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин	Спектр расширен за счет PRSA, продуцирующих β-лактамазы штаммов <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>B.fragilis</i> . Применяется при нозокомиальных инфекциях
Пиперациллин/тазобактам	Пор. лиоф. д/инф. 2,25 г и 4,5 г во флак.	НД	1/1	<i>V/v</i> Взрослые и дети старше 12 лет: 2,25-4,5 г каждые 6-8 ч Введение проводят путем медленной инфузии в течение 30 мин	Широкий спектр, охватывающий большинство грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, <i>B.fragilis</i> . Применяется при нозокомиальных инфекциях. Не назначается детям до 12 лет

* При нормальной функции почек

** Флемоксин солютаб

НД - нет данных