

**ВНИМАНИЕ!**

Копирование, воспроизведение и (или) цитирование информации с данного учебно - методического пособия, допускается только при наличии письменного разрешения правообладателей с указанием имен авторов и ссылкой на сайт: [ckff.ru](http://ckff.ru)

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Ставропольский государственный медицинский университет  
ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии»  
Краевая детская клиническая больница

**Бюллетень антибиотикорезистентности респираторных  
патогенов в ОИТАР г.Ставрополя**

(учебно-методическое пособие)

Ставрополь – 2014

УДК 615.11:616.9 – 616.022

ББК 52.81 я7

Б 98

**Бюллетень антибиотикорезистентности респираторных патогенов в ОИТАР г. Ставрополя.** Учебно-методическое пособие – Ставрополь: Изд. СтГМУ, 2014, с. 24.

**Батурин В.А.<sup>1</sup>, Щетинин Е.В.<sup>1</sup>, Демиденко И.Ф.<sup>2</sup>, Кораблева О.А.<sup>1</sup>, Батурина М.В.<sup>2</sup>, Савченко Т.А.<sup>3</sup>, Куницына Е.А.<sup>2</sup>**

В учебно-методическом пособии представлены результаты совместной работы коллективов Центра клинической фармакологии и фармакотерапии, кафедр клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ПДО и патологической физиологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГУЗ «Краевая детская клиническая больница». Представлены данные об изменении чувствительности патогенных микроорганизмов к антибактериальным средствам за последние 10 лет.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей-реаниматологов, клинических фармакологов, бактериологов и студентов старших курсов.

Под редакцией д.м.н., профессора **В.А.Батурина**

Рецензенты: д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии СтГМУ **Ягода А.В.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ЯГМА **Хохлов А.Л.**

---

<sup>1</sup> – ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup> – ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии»;

<sup>3</sup> – ГУЗ «Краевая детская клиническая больница»

Рекомендовано к печати редакционно-издательским советом СтГМУ

УДК 615.11:616.9 – 616.022

ББК 52.81 я7

Б 98

© Ставропольский государственный  
медицинский университет, 2014

## ВВЕДЕНИЕ

Издание в 2003 и 2006 годах учебно-методических пособий «Стандартные подходы к фармакотерапии инфекционных заболеваний респираторного тракта» и «Стандартные подходы к фармакотерапии инфекционных заболеваний мочевыводящей системы» внесло значительный вклад в совершенствование антибиотикотерапии в лечебно-профилактических учреждениях г. Ставрополя и Ставропольского края. Вместе с тем в последние годы произошли существенные изменения как в структуре патогенных микроорганизмов, участвующих в развитии нозокомиальных респираторных инфекций, так и чувствительности бактерий к противомикробным средствам. Появились новые противомикробные средства, внедрение которых повышает результативность терапии. В связи с этим возникла потребность учесть произошедшие изменения в построении лечения антибактериальными средствами и пересмотреть стандартные подходы к назначению стартовой антибиотикотерапии в отделениях ОИТАР Ставрополя и Ставропольского края.

В последние годы клинические фармакологи ЛПУ края начали анализировать изменения чувствительности микроорганизмов к противомикробным средствам в отдельных лечебных учреждениях. Однако очевидно, что необходимо объединить эти результаты и рассмотреть их более масштабно. Представлялось также важным изложить принятые в России стандартные подходы к построению антибактериальной терапии в отделениях ОИТАР у больных при развитии госпитальных поражений респираторной системы.

Редактор: д.м.н., профессор В.А.Батурин

## Структура возбудителей внутрибольничных инфекций нижних отделов респираторного тракта в ОИТАР г.Ставрополя у больных детей

Проанализированы данные, полученные в ходе бактериологического обследования больных детей, проходивших лечение в ОИТАР ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» и ГУЗ «Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского». Оценивали состав микроорганизмов, принимающих участие в развитии нозокомиальных пневмоний у детей при их лечении в ОИТАР за последние три года: 2011 – 2013 гг.

Оказалось, что по сравнению с 2000 – 2004 гг. произошли некоторые изменения в структуре возбудителей внутрибольничных пневмоний. Заметно уменьшилась доля неферментирующих бактерий (НФБ) (в основном *Pseudomonas aeruginosa*) с 40-50% в 2000 – 2004 гг. до 18% в 2011 – 2013 гг. Впрочем, отмечается тенденция к нарастанию случаев выявления *Acinetobacter spp.*

По-прежнему высокой с явной тенденцией к росту оставалась доля *Enterobacteriaceae spp.* (в основном *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*): 36 – 40% в 2000 – 2004 гг. и 53% в 2011 – 2013 гг. Обращало внимание заметное нарастание доли стафилококков. Если в 2000 – 2004 гг. доля *Staphylococcus spp.* (в основном *Staphylococcus aureus*) была в анализируемых стационарах всего 3%, то в 2011- 2013 гг. доля этих микроорганизмов возросла до 16%. Энтерококки выделялись из мокроты (или жидкости после БАЛ) в единичных случаях. *Candida spp.* были обнаружены в мокроте при внутрибольничной инфекции дыхательной системы в 3% случаев.

### Чувствительность возбудителей внутрибольничных пневмоний у детей к антибактериальным средствам

Значительные изменения произошли в последние годы в плане чувствительности микроорганизмов, выделяемых у больных детей, которые проходили лечение в ОИТАР.

Таблица 1

**Чувствительность возбудителей внутрибольничных пневмоний (*Pseudomonas spp.*) у детей в ОИТАР г. Ставрополя (% чувствительных штаммов)**

ПРЕПАРАТЫ	<i>Pseudomonas spp.</i>
Цефоперазон	26%
Цефтазидим	15%
Цефоперазон/сульбактам	<b>79%</b>
Цефепим	17%
Имипенем	37%
Меропенем	28%
Гентамицин	31%
Амикацин	39%

Ципрофлоксацин	43%
Офлоксацин/левофлоксацин	53%

Существенно снизилась чувствительность НФБ практически ко всем антибактериальным препаратам. Очень настораживает падение чувствительности к карбапенемам и цефалоспорином III и IV поколений. Практически выбор препарата стартовой терапии сегодня ограничивается одним цефеперазоном/сульбактамом (Сульперазон®). Из новых препаратов наибольший интерес представляет сочетание пиперациллина с тазобактамом (Тазоцин®), которое обеспечивает результативность при обнаружении *Pseudomonas aeruginosa* - около 90%.

Таблица 2

**Чувствительность возбудителей внутрибольничных пневмоний (*Enterobacteriaceae spp.*) у детей в ОИТАР г. Ставрополя (% чувствительных штаммов)**

ПРЕПАРАТЫ	<i>Enterobacteriaceae spp.</i>
Ампициллин	2%
Амо/клавуланат	13%
Цефуросим	9%
Цефотаксим/Цефтриаксон	15%
Цефоперазон	28%
Цефтазидим	23%
Цефоперазон/сульбактам	<b>92%</b>
Цефепим	26%
Имипенем/Меропенем	70%
Гентамицин	35%
Амикацин	53%
Ципрофлоксацин	58%
Офлоксацин/левофлоксацин	77%
Левомецетин	34%
Ко-тримоксазол	15%

В сравнении с 2000 – 2004 гг. произошло выраженное снижение чувствительности штаммов *Enterobacteriaceae spp.* к цефалоспорином. Если раньше цефотаксим обеспечивал оптимальное действие у 75% штаммов *Enterobacteriaceae spp.*, то сегодня его эффективность критически упала до 15,2%. Цефепим, который обеспечивал эффект в 93% случаев выделения *Enterobacteriaceae spp.*, сегодня подавляет только 26% энтеробактерий, вызывающих нозокомиальную пневмонию. Карбапенемы, подавлявшие 93% штаммов энтеробактерий, сегодня эффективны только в 70% случаев. Если к амикацину и ципрофлоксацину чувствительность в 2000 – 2004 гг. составляла 93%, то сегодня она снизилась до 53 -58%. Следует опять же отметить явные пре-

имущества комбинации цефоперазона и сульбактама (Сульперазон®), обеспечивающей подавление энтеробактерий не менее чем в 92% случаев.

Как уже отмечалось, в последние годы произошло увеличение доли стафилококков в структуре возбудителей нозокомиальных респираторных инфекций у детей. При этом возросло и количество MRSA с 42% в 2000 - 2004 гг. до 50% в 2011 – 2013 гг.

Таблица 3

**Чувствительность возбудителей внутрибольничных пневмоний (*Staphylococcus spp.*) у детей в ОИТАР г. Ставрополя (% чувствительных штаммов)**

ПРЕПАРАТЫ	<i>Staphylococcus spp.</i>
Амо/клавуланат	50%
Оксациллин	50%
Цефазолин	50%
Цефуроксим	50%
Цефотаксим/Цефтриаксон	50%
Цефоперазон	50%
Цефоперазон/сульбактам	50%
Цефепим	50%
Имипенем/Меропенем	50%
Гентамицин	50%
Амикацин	<b>75%</b>
Ципрофлоксацин	55%
Офлоксацин/левофлоксацин	75%
Ванкомицин	<b>100%</b>
Рифампицин	<b>72%</b>
Левомецетин	55%
Ко-тримоксазол	50%
Доксициклин	75%

Важно подчеркнуть, что все штаммы *S.aureus* были чувствительны к ванкомицину и сохранили удовлетворительную чувствительность к рифампицину (72%). Удовлетворительная чувствительность к амикацину – 75% тем не менее не позволяет рассматривать этот препарат как средство основной терапии при заболеваниях, вызванных MRSA, учитывая фармакокинетический профиль препарата. Аналогичным образом уровень чувствительности стафилококков - до 75% у респираторных фторхинолонов и у доксициклина не определяет возможности их применения у детей, проходящих лечение в ОИТАР, за исключением особых случаев в комбинации с другими препаратами.

Следует иметь в виду, что относительно редко выделяемые энтерококки на текущий момент в регионе сохраняют 100% чувствительность к ванкомицину.

Дрожжеподобные грибы, в частности, *Candida spp.*, относительно редко выделяется у больных нозокомиальными пневмониями. Тем не менее они определяют развитие части респираторных инфекций и инвазивных форм кандидоза у больных, длительное время получавших антибактериальные препараты.

Таблица 4

**Чувствительность возбудителей внутрибольничных пневмоний (*Candida spp.*) у детей в ОИТАР г. Ставрополя (% чувствительных штаммов)**

ПРЕПАРАТЫ	<i>Candida spp.</i>
Амфотерицин В	47%
Нистатин	71%
Итраконазол	32%
<b>Флуконазол</b>	<b>76%</b>
Кетоконазол	79%

Существенно, что у детей в ОИТАР чаще всего встречаются *Candida albicans*, которые сохраняют относительно высокую чувствительность к флуконазолу (76%). Это определяет возможности применения данного препарата у детей в ОИТАР. При этом обращает на себя внимание снижение эффективности амфотерицина В. В связи с этим представляют интерес новые противогрибковые средства: микафунгин, каспофунгин, анидулафунгин.

Таким образом, в настоящее время в 87% случаев госпитальные пневмонии у детей обусловлены тремя группами микроорганизмов *Pseudomonas spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Staphylococcus spp.*: наиболее часто выделяются *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus*. При этом можно ожидать наилучшего результата при стартовом назначении цефоперазона/сульбактама. Его итоговая эффективность может составить 71%. Остальные 29% будут приходиться на флору, вероятно, устойчивую к данному антибиотику. Для карбапенемов результирующая эффективность может составить только 51%. То есть, при назначении для стартового лечения карбапенемов в половине случаев можно не получить ожидаемого клинического эффекта.

Такая ограниченность в выборе эффективных противомикробных препаратов для лечения нозокомиальных пневмоний у детей, высокая вероятность ошибиться и столкнуться с резистентным патогенном определяют необходимость обязательного микробиологического обследования больных ОИТАР с определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. При этом программа обследования перед назначением антибиотика должна включать, как важное дополнение, экспресс-методы (ПЦР, ИФА, латексный тест) - хотя бы микроскопию мокроты или бронхолаважной жидкости с окраской по Граму. Обнаружение грам(-) палочек предполагает выбор цефоперазона/сульбактама. Обнаружение грам(+) кокков – применение ванкомицина.

## Структура возбудителей внутрибольничных инфекций нижних отделов респираторного тракта в ОИТАР г. Ставрополя у взрослых больных

Проведен анализ структуры патогенов респираторных инфекций в ОИТАР больниц г.Ставрополя: городской больницы №2 и городской больницы №3. Как и в детской клинике, обращает на себя внимание снижение доли *Pseudomonas spp.*, наметившееся в последние годы. В анализируемых ЛПУ с 25-28% доля синегнойной палочки снизилась до 15%. При этом доля энтеробактерий несколько возросла с 38% в 2000 - 2004 гг. до 44% в 2011 - 2013 гг. Заметно увеличилась доля стафилококка с 14% в 2000 – 2004 гг. до 28% в 2011 – 2013 гг. Стали чаще выделяться штаммы *Acinetobacter spp.*

## Чувствительность возбудителей внутрибольничных пневмоний у взрослых к антибактериальным средствам

В ОИТАР «взрослых» городских больниц при сохранении общей тенденции к снижению чувствительности выявлялись некоторые отличия по резистентности микроорганизмов, выделяемых при нозокомиальных пневмониях. Вероятно, это обусловлено тем, что потоки больных детей и взрослых в ЛПУ и в ОИТАР обычно не пересекаются.

Критически низкие значения чувствительности у НФБ были обнаружены к цефоперазону, цефтазидиму, цефепиму.

Таблица 5

## Чувствительность НФБ, возбудителей внутрибольничных пневмоний у взрослых в ОИТАР больниц г. Ставрополя (% чувствительных штаммов)

ПРЕПАРАТЫ	<i>Pseudomonas spp.</i>
Цефоперазон	38%
Цефтазидим	14%
Цефоперазон/сульбактам	<b>90%</b>
Цефепим	38%
Имипенем	<b>72%</b>
Меропенем	69%
Гентамицин	52%
Амикацин	<b>90%</b>
Ципрофлоксацин	69%
Офлоксацин/левофлоксацин	76%

Впрочем, цефоперазон/сульбактам и, как ни странно, амикацин подавляли синегнойную палочку не менее чем в 90% случаев. В то же время активность карбапенемов составляла около 70%. Практически такой же была активность ципрофлоксацина – 69%. К офлоксацину/левофлоксацину чувствительными были 76% *Pseudomonas spp.*



В краевой клинической больнице (ГУЗ «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи») снижение чувствительности было более выраженным, чем в городских больницах. Так, в течение трех лет доля чувствительных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* к имипенему снизилась с 96 % (2008 г.) до 62 % (2010 г.), а к меропенему - с 94 % (2008 г.) до 63 % (2010 г.). К антисинегнойным цефалоспорином III и IV поколений и аминогликозидам III поколения еще в 2008 г. процент чувствительных штаммов был невысокий, а в 2010 г. выявлено резкое падение антибиотикочувствительности: к цефтазидиму – с 56 до 35 %, к цефепиму – с 44 до 16 %, к амикацину – с 78 до 51 %. К фторхинолонам (ципрофлоксацин) процент чувствительных штаммов в 2008 г. составлял 56%, а в 2010 г. снизился до 25 % (И.А.Подсвинова и соавт., 2012). Эти факты хорошо согласуются с данными по ОИТАР детских больниц. Видимо, это обусловлено тем, что наибольшее количество детей было обследовано в детской краевой клинической больнице.

Таким образом, при лечении больных нозокомиальными пневмониями в ОИТАР, когда предполагается наличие синегнойной палочки, целесообразно проводить ингибиторзащищенными бета-лактамами с антисинегнойной активностью – цефоперазон/сульбактам. Перспективно использование новых антибиотиков – пиперациллин/тазобактам. Возможно применение карбапенемов (имипенем или меропенем). Видимо, лучше один из этих препаратов использовать в сочетании с амикацином.

Несмотря на то, что *Pseudomonas aeruginosa* демонстрирует высокие уровни резистентности, по эпидемиологическим данным этот патоген стал встречаться реже при нозокомиальных пневмониях, чем в прошлые годы. При этом существенно увеличивается доля энтеробактерий.

За последние годы резистентность энтеробактерий к антибактериальным средствам в ОИТАР городских больниц также нарастала. Особенно это касается полирезистентных штаммов *Klebsiella spp.* Критического уровня достигла чувствительность к цефалоспорином III - IV поколений. Утратил активность ранее весьма эффективный ципрофлоксацин.

Таблица 6

**Чувствительность возбудителей внутрибольничных пневмоний (*Enterobacteriaceae spp.*) у взрослых в ОИТАР больниц г. Ставрополя (% чувствительных штаммов)**

ПРЕПАРАТЫ	<i>Enterobacteriaceae spp.</i>
Ампициллин	3%
Амо/клавуланат	19%
Цефуроксим	11%
Цефотаксим/Цефтриаксон	11%
Цефоперазон	42%
Цефтазидим	38%
Цефоперазон/сульбактам	<b>96%</b>

Цефепим	36%
Имипенем/Меропенем	<b>93%</b>
Гентамицин	55%
Амикацин	<b>90%</b>
Ципрофлоксацин	49%
Офлоксацин/левофлоксацин	<b>93%</b>
Левомецетин	20%
Ко-тримоксазол	12%

Наибольшая эффективность в отношении энтеробактерий выявлена у цефоперазон/сульбактама, карбапенемов. Высокая чувствительность энтеробактерий была обнаружена и к амикацину, и к офлоксацину/левофлоксацину (более 90%). Впрочем, в ЛПУ краевого уровня эффективность амикацина была явно недостаточной – 58 – 70% (И.А.Подсвинова и соавт., 2012).

Как уже отмечалось, вероятность выделения стафилококков у больных с нозокомиальными пневмониями в ОИТАР в последние годы существенно возросла. Важно подчеркнуть, что существенно выросла доля MRSA. При этом увеличение доли MRSA было менее выражено в ОИТАР детских клиник.

Таблица 7

**Чувствительность возбудителей внутрибольничных пневмоний (*Staphylococcus spp.*) у взрослых больных в ОИТАР г. Ставрополя (% чувствительных штаммов)**

ПРЕПАРАТЫ	<i>Staphylococcus spp.</i>
Амо/клавуланат	37%
Оксациллин	37%
Цефазолин	37%
Цефуроксим	37%
Цефотаксим/Цефтриаксон	37%
Цефоперазон	37%
Цефоперазон/сульбактам	37%
Цефепим	37%
Имипенем/Меропенем	37%
Гентамицин	33%
Амикацин	40%
Ципрофлоксацин	40%
Офлоксацин/левофлоксацин	50%
Ванкомицин	<b>100%</b>
Рифампицин	40%
Левомецетин	30%
Ко-тримоксазол	37%
Доксициклин	47%

В отношении *Staphylococcus spp.* низкую активность демонстрируют ранее вполне эффективные рифампицин, ципрофлоксацин и офлоксацин/левофлоксацин. Только ванкомицин надежно обеспечивал подавление 100% штаммов *Staphylococcus spp.*

*Enterococcus faecalis*, выделявшийся у больных с госпитальными пневмониями при лечении в ОИТАР, сохранял удовлетворительную чувствительность (порядка 75%) к аминопенициллинам (особенно защищенным – ампициллин/сульбактам). Ванкомицин обеспечивал подавление энтерококков в 100% случаев.

Дрожжеподобные грибы - *Candida spp.*, сравнительно редко выделяемые у взрослых больных с нозокомиальными пневмониями, были чувствительны в 100% случаев к флуконазолу и в 60% к амфотерицину.

Таким образом, результирующая эффективность была наибольшей у цефоперазона/сульбактама – 66%. У карбапенемов итоговая эффективность может составить 61%. Следовательно, в ОИТАР при лечении взрослых пациентов в качестве стартового антибиотика может быть выбран либо защищенный цефоперазон, либо один из карбапенемов. В случае, если пневмония вызвана энтеробактериями или синегнойной палочкой, можно ожидать удовлетворительного клинического эффекта. Ситуация оказывается сложнее, если патологический процесс вызван стафилококками, поскольку в 63% случаев это будет MRSA, устойчивый ко всем бета-лактамным антибиотикам. В этом случае необходимо использование ванкомицина.

### **Структура возбудителей интранатальных пневмоний у новорожденных в ОИТАР**

С 2005 по 2011 год обследовано 496 новорожденных, переведенных из родильных домов в отделение реанимации и интенсивной терапии краевой детской клинической больницы на 2-5 день их жизни с проявлениями тяжелой патологии дыхательной системы и требующих респираторной поддержки. Все новорожденные были интубированы, и в первые сутки осуществлялся забор содержимого бронхиального дерева после БАЛ для изучения возможного состава возбудителей инфекционной природы. Наряду с классическими методами микробиологической диагностики, с помощью диагностических тест-систем выявляли жизнеспособные формы *M.hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *M.genitalium* с определением их чувствительности к широкому спектру противомикробных препаратов. Параллельно, для более надежной оценки резистентности к антибиотикам, осуществляли мониторинг носительства микоплазм у беременных в женских консультациях путем исследования мазков из цервикального канала и уретры с выделением различных форм урогенитальных микоплазм (*M.hominis*, *U.urealyticum*, *M.genitalium*) и определением их чувствительности к противомикробным средствам.

Микоплазменные и хламидийные (*Chlamydia trachomatis*) инфекции в подавляющем большинстве случаев рассматриваются как патология мочевых

путей и половых органов у взрослых. Однако хорошо известно, что возможно инфицирование ребенка в ходе родов от матери, в результате чего у новорожденного возможно развитие пневмонии.

Все поступившие в отделение реанимации новорожденные имели в анамнезе не менее 4 эпизодов назначения антибактериальных препаратов. Всем детям были назначены в родильных домах бета-лактамы антибиотики, причем в половине случаев - в комбинации с аминогликозидными препаратами (тобрамицин, амикацин). Бактериологическая диагностика бронхиального содержимого не выявила микроорганизмов в первые сутки пребывания в отделении реанимации у 64,1% новорожденных. В остальных случаях обнаружены *Streptococcus agalactiae* (StrB), различные представители *Enterobacteriaceae spp.*, а у 17 детей (3,4%) – уреоплазмы. Интересным можно считать тот факт, что у 10 таких новорожденных выявлены только *Ureaplasma urealyticum*, а у 4 тяжелый респираторный синдром протекал на фоне пневмоторакса. Кроме того, у 2-х новорожденных с пневмонией и менингитом из спинномозговой жидкости были выделены *Mycoplasma genitalium*.

Учитывая интранатальный характер инфицирования новорожденных, проведен анализ носительства, в том числе, урогенитальных микоплазм, у беременных (таблица 8). Исследование позволило оценить уровень резистентности *Ureaplasma urealyticum* к противомикробным средствам. За шесть лет проведен анализ по 217 штаммам *Ureaplasma urealyticum* (таблица 9). Наиболее эффективными в отношении уреоплазм остаются только препараты тетрациклинового ряда, более 90% выделенных штаммов чувствительно к доксициклину и тетрациклину. К различным макролидным препаратам выявлено от 17,1% до 19,4% резистентных микоплазм. Вместе с тем, наиболее активным препаратом остается кларитромицин – выделено 81,6% чувствительных к препарату уреоплазм, в то время как эритромицин оказался активным в отношении 56,7%, а азитромицин – 62,2% штаммов *Ureaplasma urealyticum*. Малоэффективным в отношении уреоплазм оказался ципрофлоксацин, более 50% штаммов было резистентно к препарату. Вместе с тем, к офлоксацину сохраняет высокую чувствительность 34,6% и умеренную – 56,2% уреоплазм.

Таблица 8

**Структура микроорганизмов, выделенных из родовых путей рожениц**

Микроорганизмы	n	% в общей структуре
<i>Streptococcus agalactiae</i>	229	15,1%
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	527	34,8%
<i>Staphylococcus spp.</i>	126	8,3%
<i>Trichomonas vaginalis</i>	277	18,3%
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	217	14,3%
<i>Mycoplasma hominis</i>	69	4,6%
<i>Mycoplasma genitalium</i>	21	1,3%

<i>Chl.trachomatis</i>	50	3,3%
------------------------	----	------

Таблица 9

**Чувствительность штаммов *Ureaplasma urealyticum* к различным противомикробным препаратам**

n-217	S	I	R
Эритромицин	56,7%	23,9%	19,4%
Азитромицин	62,2%	20,7%	17,1%
Кларитромицин	81,6%	0,9%	17,5%
Доксициклин	91,2%	1,9%	6,9%
Тетрациклин	91,7%	1,9%	6,5%
Ципрофлоксацин	10,1%	39,7%	50,2%
Офлоксацин	34,6%	56,2%	9,2%

S – чувствительные штаммы; I – умеренно-резистентные штаммы;

R – резистентные штаммы

Таким образом, интранатальные инфекции, манифестирующие в первые сутки жизни новорожденных, могут быть обусловлены «атипичными» микроорганизмами, включая *Ureaplasma urealyticum*. Это обстоятельство требует обязательного использования методов выявления данных микроорганизмов. Кроме того, обнаруженная динамика уровня чувствительности уреоплазм к макролидным антибиотикам и фторхинолонам, и невозможность применения у новорожденных тетрациклинов, предполагают мониторинг резистентности выделенных штаммов *Ureaplasma urealyticum* с индивидуализацией терапии в отделениях реанимации.

**Биологические пленки – причина низкой эффективности антибактериальных средств в ОИТАР**

При определенных условиях бактерии способны создавать биологические пленки, которые обеспечивают высочайшую их устойчивость перед антибиотиками. Чаще всего биопленки образуют следующие микроорганизмы: *Staphylococcus spp.*; *Streptococcus spp.*; *Haemophilus influenzae*; *Moraxella catharralis*; *Pseudomonas aeruginosa*. При этом следует иметь в виду, что минимальная эрадикационная концентрация для биопленки (МВЕС) может превышать значения МИС конкретных бактерий более чем в 500 раз [Merle E. Olson e.a., 2002]. При этом, по данным бактериологического исследования, микроорганизмы могут быть чувствительны к определенным антибиотикам *in vitro*, но клинический результат *in vivo* будет отсутствовать. В связи с этим необходимо очертить круг медицинских ситуаций, когда образование биологических пленок бактериями особенно вероятно. Весьма часто сопровождается образованием биопленок применение имплантированного оборудования (катетеры, трубки, стенты, протезы и др.). Вместе с тем, некоторые хрониче-

ские инфекции также связаны с образованием биологических бактериальных пленок: отит, синусит, тонзиллит, цистит, эндокардит и др.

В последние годы было обнаружено, что макролидный антибиотик **klarитромицин** способен разрушать биопленки за счет нарушения структуры внеклеточного матрикса. В этой ситуации бактерии лишаются защиты и становятся уязвимыми к различным антибактериальным средствам [Masato Sano e.a.,1999]. Необходимо подчеркнуть, что здесь важен не противомикробный эффект кларитромицина, а его способность подавлять образование внеклеточного матрикса. Препарат может и не влиять на микроорганизмы, но повышает эффективность других антибиотиков за счет разрушения биопленки. Кларитромицин за счет данного механизма повышает эффективность цефалоспоринов, карбапенемов, гликопептидов (ванкомицин), аминогликозидов, фторхинолонов.

Некоторые антибактериальные средства способны сами разрушать бактериальную биологическую пленку. Так, фрагментацию биопленки обеспечивают линезолид и даптомицин, которые целесообразно использовать в ОИТАР при недостаточной эффективности ванкомицина.

### **Перспективы применения новых антибактериальных средств**

Ограниченное количество эффективных в условиях ОИТАР антибактериальных средств и существенные сложности с их выбором побуждают внедрять в клиническую практику новые противомикробные препараты.

Пиперациллин+тазобактам (Тазоцин®) – защищенный полусинтетический пенициллин, уже начали использовать в ОИТАР Ставропольского края. Начато использование нового представителя группы карбапенемов – дорипенема (Дорипрекс®).

Масштабное применение линезолида и даптомицина вряд ли оправдано, так как практически все выделяемые штаммы MRSA, MRSE и энтерококков пока чувствительны к ванкомицину. Впрочем, с учетом длительного накопления ванкомицина в паренхиме легких, а также ЦНС, видимо возможно в качестве меры «экстренной антибиотикотерапии» при тяжелых инфекциях нижних отделов дыхательных путей и ЦНС (при высокой вероятности MRSA) в качестве стартового антибактериального препарата использовать линезолид. Кроме того, клинические случаи неэффективности ванкомицина, связанные в том числе с формированием микробных пленок, могут сопровождаться переходом на применение линзолида или даптомицина.

#### **Пиперациллин/тазобактам**

**Синонимы:** Тазоцин®

**Формы выпуска:** лиофилизат для инъекций во флаконах по 4,5 г (4 г пиперациллина и 0,5 г тазобактама); сухое вещество для инъекций во флаконах по 2,25 г (2 г пиперациллина и 0,25 г тазобактама).

**Фармакодинамика**

Полусинтетический препарат пенициллинового ряда, защищенный с помощью тазобактама, который подавляет многие бета-лактамазы, в том числе определяющие устойчивость микроорганизмов к пенициллинам и цефалоспорином, включая цефалоспорины III поколения.

Препарат обладает широким спектром бактерицидного действия, в который входят грамотрицательные бактерии, продуцирующие и не продуцирующие бета-лактамазу: *E. coli*, *Citrobacter spp.* (в том числе *Citrobacter freundii*), *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.* (в том числе *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*), *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.* (в том числе *Pseudomonas aeruginosa*), *Neisseria meningitidis*, *Moraxella spp.* (в том числе *Branhamella catarrhalis*), *Acinetobacter spp.*, *Haemophilus influenzae* и др.

Среди грамположительных бактерий, продуцирующих и не продуцирующих  $\beta$ -лактамазу, следует отметить: *Streptococcus spp.* (в том числе *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridance* группы C, группы G), *Enterococcus spp.* (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*), *Staphylococcus aureus* (чувствительный к метициллину), *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis* (коагулаза-негативные).

Важно, что к препарату чувствительны анаэробные бактерии, продуцирующие и не продуцирующие  $\beta$ -лактамазу, такие как *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.* (в том числе *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*).

**Показания для применения:** Бактериальные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой, у взрослых и детей старше 12 лет: Инфекции нижних отделов дыхательных путей - пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры. Абдоминальные инфекции - перитонит, пельвиоперитонит, холангит, эмпиема желчного пузыря, аппендицит (в т.ч. осложненный абсцессом или прободением) и др. Инфекции мочеполовых путей (в т.ч. осложненные) - пиелонефрит, цистит, простатит, эпидидимит, гонорея, эндометрит, вульвовагинит, послеродовой эндометрит и аднексит. Инфекции костей, суставов - остеомиелит и др. Инфекции кожи и мягких тканей - флегмона, фурункулез, абсцесс, пиодермия, лимфаденит, лимфангит, инфицированные трофические язвы, инфицированные раны и ожоги. Интраабдоминальные инфекции (в т.ч. у детей старше 2 лет). Бактериальная инфекция у больных с нейтропенией (в т.ч. у детей до 12 лет). Сепсис, менингит.

**Дозирование** Дозы подбирают индивидуально в зависимости от тяжести течения и локализации инфекции. Препарат вводят внутримышечно или внутривенно медленно (на протяжении 30 мин.). Средняя суточная доза у взрослых и детей старше 12 лет составляет 12 г пиперациллина и 1,5 г тазобактама (т.е. по 2,25 г тазоцина через 6 ч. или по 4,5 г тазоцина через 8 ч.).

При *нейтропении* детям с массой тела менее 50 кг с лихорадкой, возникшей на фоне нейтропении, препарат назначают в дозе 90 мг (80 мг пиперациллина/10 мг тазобактама) на кг массы тела каждые 6 ч. Детям с массой тела бо-

лее 50 кг назначают такую же дозу, как взрослым, в комбинации с аминогликозидами.

При *интраабдоминальной инфекции* для детей с массой тела до 40 кг рекомендуемая доза составляет 100 мг пиперациллина/12,5 мг тазобактама на кг массы тела каждые 8 ч. Детям с массой тела более 40 кг назначают такую же дозу, как взрослым.

Продолжительность курса лечения составляет 7-10 дней.

**Побочные действия:** Аллергические реакции в виде кожной сыпи, зуда, крапивницы, эритемы. Тошнота, рвота, понос, увеличение содержания в крови печеночных трансаминаз. Возможно развитие псевдомембранозного колита. Могут развиваться лихорадочный синдром, гиперемия кожи лица, отеки, боль и гиперемия в месте введения, кровоточивость. Тромбоцитопения, эозинофилия. Может выявляться ложноположительная проба Кумбса.

**Примечания:** При смешивании раствора пиперациллина с раствором аминогликозидного антибиотика возможна инактивация аминогликозида. Фармацевтически несовместим также с раствором Рингера, с лактатом, кровью, кровезаменителями или гидролизатами альбумина.

### **Цефтаролина фосамил**

**Синонимы:** Зинforo®

**Формы выпуска:** порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконах по 600 мг.

**Фармакодинамика:** После внутривенного введения пролекарство цефтаролина фосамил превращается в активный цефтаролин, который активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Бактерицидное действие цефтаролина связано с подавлением биосинтеза клеточной стенки бактерий за счет взаимодействия с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ).

Чувствительные грамположительные микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* (в том числе MRSA), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

Чувствительные грамотрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*. Антибиотик эффективен в отношении анаэробов: *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Propionibacterium acnes*.

К препарату чувствительны грамотрицательные микроорганизмы, для которых, тем не менее, актуальна проблема формирования резистентности: *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*

Природной резистентностью к препарату обладают: *Chlamydophila spp.*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Несмотря на возможное развитие перекрестной резистентности, некоторые штаммы, резистентные к другим цефалоспорином, могут быть чувствительны к цефтаролину.



**Показания для применения:** осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными штаммами следующих микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (включая MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Morganella morganii*; внебольничная пневмония, вызванная чувствительными штаммами следующих микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Escherichia coli*.

**Дозирование:** антибиотик вводится внутривенно в виде инфузии в течение 60 минут. Рекомендуемая доза – 600 мг каждые 12 часов. Продолжительность терапии - 5-14 дней в зависимости от тяжести состояния больного и результатов проводимого лечения.

**Побочные действия:** головная боль, головокружение, тошнота, диарея, возможен запор, брадикардия, гипергликемия, гипокалиемия, возможна гиперкалиемия, повышение активности трансаминаз. Достаточно часто на фоне введения антибиотика наблюдается положительная проба Кумбса. Иногда возможно удлинение протромбинового времени. Отмечена возможность развития судорог, в связи с чем следует соблюдать осторожность при использовании цефтаролина у больных с судорожным синдромом. Возможны аллергические реакции, в том числе перекрестные с другими бета-лактамами антибиотиками. Может развиваться псевдомембранозный колит. Возможны лихорадка, анемия, тромбоцитопения, эозинофилия, нейтропения. В месте введения – флебит. Возможно повышение уровня креатинина в крови.

**Примечания:** производитель не рекомендует применять препарат во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

В случае необходимости терапии цефтаролином рекомендуется прекращение грудного вскармливания.

## **Дорипенем**

**Синонимы:** Дорипрекс®

**Формы выпуска:** порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконах по 500 мг.

**Фармакодинамика:** Дорипенем устойчив к гидролизу большинством бета-лактамаз, включая пенициллиназы и цефалоспорины, которые продуцируют грамположительные и грамотрицательными бактерии; исключение составляют относительно редкие  $\beta$ -лактамазы, способные гидролизовать дорипенем.

К дорипенему чувствительны грамположительные бактерии: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (метициллинчувствительные), *Staphylococcus epidermidis* (чувствительный к метициллину), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы, резистентные к пенициллину или цефтриаксону), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* (включая штаммы, резистентные к пенициллину).

К препарату чувствительны грамотрицательные бактерии: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* (включая штаммы, резистентные к левофлоксацину, и штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра), *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* (включая штаммы, продуцирующие  $\beta$ -лактамазы), *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*.

Дорипенем подавляет *Pseudomonas aeruginosa* (включая штаммы, резистентные к цефтазидиму). К нему чувствительны *Serratia marcescens* (включая штаммы, резистентные к цефтазидиму).

К дорипенему чувствительны анаэробные бактерии: *Bacteroides spp.* (в том числе *Bacteroides fragilis*); *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

**Показания для применения:** нозокомиальная пневмония, в том числе вентиляторассоциированная; осложненные интраабдоминальные инфекции; осложненные инфекции мочевыделительной системы.

**Дозирование:** применяется в виде внутривенных инфузий по 500 мг с интервалом в 8 часов. Детям до 18 лет противопоказан.

**Побочные действия:** Аллергические реакции (зуд, сыпь, анафилактический шок), головная боль, флебит, тошнота, диарея, повышение активности печеночных ферментов; псевдомембранный колит, кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз. Возможны: нейтропения, тромбоцитопения.

**Примечания:** Возможны перекрестные аллергические реакции с пенициллинами, цефалоспорины и другими карбапенемами. При одновременном применении дорипенема и препаратов вальпроевой кислоты необходимо проводить мониторинг концентрации последней, так как возможно снижение уровня противосудорожного средства в плазме крови.

## Даптомицин

**Синонимы:** Кубицин®

**Формы выпуска:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий по 350 и 500 мг во флаконах.

**Фармакодинамика:** Даптомицин является циклическим липопептидом, активным только в отношении грамположительных бактерий. Обладает отчетливым бактерицидным действием, зависимым от концентрации. К антибиотику чувствительны: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, коагулаза-негативные стафилококки, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококки группы G, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*

**Показания для применения:** осложненные инфекции кожи и мягких тканей у взрослых; бактериемия, вызванная *Staphylococcus aureus*, включая установленный или предполагаемый инфекционный эндокардит у взрослых.

**Дозирование:** вводится в виде внутривенной инфузии в течение, как минимум, 30 мин. При осложненных инфекциях кожи и мягких тканей рекомендуемая доза для взрослых – 4 мг/кг 1 раз в сутки. При разви-

тии бактериемии, вызванной *Staphylococcus aureus*, назначают 6 мг/кг препарата 1 раз в сутки.

**Побочные действия:** Наиболее частые нежелательные реакции - головная боль, тошнота, рвота, диарея, грибковые инфекции, сыпь, реакции в месте введения, повышение активности КФК и печеночных ферментов: АЛТ, АСТ и ЩФ.

**Примечания:** Поскольку препарат слабо изучен, в детской практике его применение не рекомендуется у детей до 18 лет.

## Линезолид

**Синонимы:** Зивокс®, Линезолид-Тева

**Формы выпуска:** таблетки, покрытые оболочкой, по 600 мг, гранулы для получения суспензии 100 мг/5 мл – 150 мл, инфузионные пакеты 2 мг/мл – 300 мл.

**Фармакодинамика:** Линезолид, синтетический антибактериальный препарат, относится к новому классу противомикробных средств, оксазолидинонам. К нему чувствительны грамположительные микробы: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* (включая штаммы, резистентные к ванкомицину), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (включая метициллин-резистентные штаммы), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (включая полирезистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes*. Стрептококки группы *Viridans*.

Грамотрицательные аэробы: *Pasteurella multocida*.

Анаэробные бактерии: *Cl. perfringens*, *Peptostreptococcus*; *Bacteroides fragilis*.

Считают, что линезолид обладает бактериостатическим действием против большинства микроорганизмов (останавливает рост и размножение микробов). Вместе с тем, он обладает и бактерицидным действием в отношении стрептококков. Несмотря на его бактериостатическое действие *in vitro*, линезолид «ведёт себя» как бактерицидный антибиотик *in vivo*, поскольку он ингибирует образование токсинов стафилококков и стрептококков. Он также обладает пост-антибиотическим действием на большинство бактерий от одного до четырех часов, что означает временное подавление роста бактерий даже после прекращения приёма препарата.

**Показания для применения:** Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией): внебольничная пневмония, госпитальная пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции, вызванные *Enterococcus* (в т. ч. штаммами *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, резистентными к ванкомицину).

**Дозирование:** Взрослым препарат назначают в/в или внутрь 2 раза/сутки по 400 мг или 600 мг однократно. Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции: при внебольничной пневмонии по 600 мг— 10-14 дней, госпитальной пневмонии по 600 мг — 10-14 дней,

инфекции кожи и мягких тканей по 400-600 мг в зависимости от тяжести заболевания — 14-28 дней, энтерококковых инфекциях — 14-28 дней. Детям в возрасте 5 лет и старше препарат назначают внутрь в дозе 10 мг/кг массы тела 2 раза/сутки. Максимальная доза для взрослых и детей составляет 600 мг 2 раза/сутки.

**Побочные действия:** головная боль, извращение вкуса, тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, изменение показателей общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ. Возможны обратимая анемия, тромбоцитопения. Может развиваться кандидоз.

**Примечания:** Линезолид является обратимым ингибитором МАО, что следует учитывать при его введении вместе с адреномиметическими средствами (опасность выраженного повышения АД). Линезолид несовместим в растворах с амфотерицином В, хлорпромазином, диазепамом, фенитоином, эритромицином, ко-тримоксазолом, цефтриаксоном.

### **Тигециклин**

**Синонимы:** Тигацил®

**Формы выпуска:** лиофилизат для приготовления инфузионного раствора по 50 мг во флаконе.

**Фармакодинамика:** Антибиотик принадлежит к классу глицилциклинов, структурно сходному с тетрациклинами. Механизм противомикробного действия основан на подавлении трансляции белка у бактерий. Препарат обладает бактериостатическими свойствами. Однако в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila* отмечено бактерицидное действие. Важно подчеркнуть, что тигециклин может преодолевать два основных механизма резистентности микроорганизмов, наблюдаемых в отношении тетрациклинов: рибосомальную защиту и активное выведение.

К тигециклину чувствительны грамположительные микроорганизмы: *Enterococcus spp.*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus faecalis* (включая нечувствительные к ванкомицину штаммы), *Enterococcus gallinarum*, *Staphylococcus aureus* (включая MRSA) *Staphylococcus epidermidis* (включая MRSE), *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* (включая устойчивые к пенициллинам штаммы), группа *Streptococci viridans*.

К тигециклину чувствительны грам-отрицательные бактерии: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* (включая штаммы, продуцирующие бета-лактамазу широкого спектра), *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Serratia marcescens*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*

Тигециклин эффективен в отношении *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydo-  
phyla pneumoniae*.

К тигециклину устойчивы *Pseudomonas aeruginosa*.

**Показания для применения:** Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, за исключением инфекций при синдроме диабетической стопы. Осложненные интраабдоминальные инфекции. Внебольничная пневмония.

**Дозирование:** препарат вводится внутривенно, капельно в течение 30-60 мин. Начальная доза для взрослых составляет 100 мг, далее по 50 мг через каждые 12 часов.

**Побочные действия:** тошнота, рвота, диарея, боли в животе, головокружение, головная боль, аллергические реакции, гепатотоксическое действие, панкреатит, флебит в месте введения, тромбоцитопения, эозинофилия, дисбактериоз (кандидоз), гипопропротеинемия, повышение креатинина крови, гипocalциемия, гипофосфатемия, гипонатриемия, гипогликемия. Возможны повышенная светочувствительность, внутричерепная гипертензия. Использование препарата в период формирования зубов может привести к изменению цвета зубов на желтый, серый, коричневый.

**Примечания:** Поскольку тигециклин может удлинять как ПВ/МНО, так и АЧТВ, при применении его одновременно с антикоагулянтами необходимо следить за результатами коагуляционных проб.

## **Микафунгин**

**Синонимы:** Микамин®

**Формы выпуска:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий по 50 и 100 мг во флаконах.

**Фармакодинамика:** Производное эхинокандина. Механизм действия связан с ингибированием синтеза 1,3-β-D-глюкана, являющегося компонентом клеточной стенки гриба и не содержащегося в клетках млекопитающих.

Показана активность микафунгина на моделях кандидоза слизистых оболочек и диссеминированного кандидоза.

**Показания для применения:** лечение инвазивного кандидоза; лечение кандидоза пищевода у пациентов; профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения в течение 10 и более дней.

Дети, в том числе новорожденные, и подростки младше 16 лет: лечение инвазивного кандидоза; профилактика кандидоза у пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов <500/мкл) в течение 10 и более дней.

**Дозирование:** Применяют внутривенно в виде инфузии. Для лечения эзофагеального кандидоза - 150 мг в сутки. Для профилактики кандидоза у пациентов после пересадки гемопоэтических стволовых клеток применяют 50 мг в сутки. Длительность применения устанавливается индивидуально.

**Побочные действия:** Возможны аллергические реакции: сыпь, зуд, отек лица, покраснение лица, повышение температуры тела. Могут быть тошнота,

боли в животе, рвота, ухудшение аппетита, запор, головная боль, головокружение, сонливость, делирий. Возможны изменения лабораторных показателей: гипербилирубинемия, повышение активности ЩФ, АСТ, АЛТ, ЛДГ, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипомагниемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лимфопения, эозинофилия.

### **Каспофунгин**

**Синонимы:** Кансидас®

**Формы выпуска:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий по 50 мг во флаконе.

**Фармакодинамика:** полусинтетическое липопептидное соединение из группы эхинокандинов. Активен в отношении различных патогенных грибов рода *Aspergillus* и *Candida* (включая *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* и др.). Каспофунгин активен в отношении штаммов грибов *Candida*, резистентных к флуконазолу и амфотерицину В. Устойчивости к препарату у больных с инвазивным аспергиллезом не отмечается.

**Показания для применения:** инвазивный аспергиллез (у пациентов, рефрактерных к другой терапии или не переносящих ее); инвазивный кандидоз (в т.ч. кандидемия) у пациентов с нейтропенией и без нее; эзофагеальный и орофарингеальный кандидоз; эмпирическая терапия у пациентов с фебрильной нейтропенией при подозрении на грибковую инфекцию.

**Дозирование:** При инвазивном аспергиллезе и инвазивном кандидозе в 1-й день терапии вводят разовую нагрузочную дозу 70 мг, во 2-й и последующие дни лечения суточная доза составляет 50 мг в сутки. При эзофагеальном и орофарингеальном кандидозе суточная доза составляет 50 мг в сутки во все дни лечения.

Детям (от 3 месяцев до 17 лет) препарат вводится в виде инфузии, доза препарата рассчитывается с учетом площади поверхности тела пациента. Для всех показаний в первый день вводится разовая нагрузочная доза 70 мг/м<sup>2</sup> (не более 70 мг), в последующие дни - 50 мг/м<sup>2</sup> в сутки (не более 70 мг).

**Побочные действия:** сыпь, зуд, лихорадка, головная боль, тошнота, диарея, рвота, боль в животе, тахикардия, одышка, флебит/тромбофлебит, периферические отеки.

Изменение лабораторных показателей: повышение в сыворотке крови активности АСТ, АЛТ, ЩФ, прямого и общего билирубина, гипоальбуминемия, гипопротеинемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия, снижение гемоглобина и гематокрита, увеличение частичного тромбопластинового и протромбинового времени, протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия, повышение в сыворотке крови концентрации креатинина; редко гиперкальциемия.

### **Анидулафунгин**

**Синонимы:** Эраксис®

**Формы выпуска:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий по 100 мг во флаконе.

**Фармакодинамика:** Полусинтетическое липопептидное соединение (эхинокандин), синтезированное из продукта ферментации *Aspergillus nidulans*. Анидулафунгин обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida spp.*, а также подавляет клеточный рост *Aspergillus fumigatus*.

**Показания для применения:** инвазивный кандидоз, включая кандидемию; кандидоз пищевода.

**Дозирование:** При инвазивном кандидозе, включая кандидемию, в первые сутки препарат вводят однократно в дозе 200 мг, далее в дозе 100 мг в сутки. При кандидозе пищевода в первые сутки препарат вводят однократно в дозе 100 мг, далее в дозе 50 мг в сутки.

Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента и составляет не менее 14 дней

**Побочные действия:** Реакции на введение препарата в виде сыпи, крапивницы, приливов, зуда, одышки и гипотензии могут быть минимизированы при соблюдении скорости введения, не превышающей 1,1 мг/мин. Возможны головная боль, покраснение лица, диарея, судороги, боль в глазах, нарушение зрения, бронхоспазм, боли в животе, тошнота, рвота, недержание кала, запор, боль в спине. Нарушения ритма сердца: мерцательная аритмия, синусовая аритмия, желудочковая экстрасистолия, блокада ножки пучка Гиса, удлинение интервала QT.

Возможны изменения лабораторных показателей: тромбоцитопения, коагулопатия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия, повышение уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, увеличение билирубина, креатинина, гипергликемия, гиперкальциемия, гипернатриемия,

Редко - фунгемия, кандидоз, колит ассоциированный с *Clostridium difficile*.

Опыт клинического использования анидулафунгина показал, что нежелательные побочные реакции были слабыми или умеренными и редко вели к отмене препарата.

### Литература

1. Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. – 944с.
2. Батурин В.А., Щетинин Е.В. Стандартные подходы к фармакотерапии инфекционных заболеваний респираторного и мочевыводящего трактов. Учебно-методическое пособие – Ставрополь: Изд. СГМА, 2006, 192 с.
3. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. - Смоленск: МАКМАХ, 2010. - 80 с.

4. Гилберт Д.Н. Сэнфордский справочник: антимикробная терапия /Д.Н.Гилберт, Р.С. Моллерин-младший, Д.М.Элиопулос, М.А.Сэнд/ - М.:Эксмо, 2009. – 288 с.
5. Горбич Ю.Л., Карпов И.А., Кречикова О.И. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*: факторы риска, диагностика, лечение, подходы к профилактике/ Медицинские новости. – 2011.- №5. – С.31-39.
6. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации. М. - 2010. - 92 с.
7. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М. - 2009. - 90 с.
8. Подсвинова И.А., Батурич В.А., Алиева Е.В. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Медицинский вестник Северного Кавказа, 2012, №3, С. 77-79.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии /под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова/ - Смоленск: МАКМАХ. 2007. – 464 с.
10. Стандартные подходы к фармакотерапии инфекционных заболеваний респираторного тракта (учебно-методическое пособие) /под ред. В.А.Батурина/ - Ставрополь: Изд. СГМА, 2003, 72 с.
11. Стандартные подходы к фармакотерапии инфекционных заболеваний мочевыводящей системы (учебно-методическое пособие) /под ред. В.А.Батурина/ - Ставрополь: Изд. СГМА, 2003, 39 с.
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XIV. /под ред. А.Г.Чучалина, В.В.Яснецова/- М.: «Эхо», 2013. – 996 с.