

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И
РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ
КАФЕДРА НЕОНАТОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

**Аспекты антибиотикотерапии в современной
перинатологии**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2016

УДК 618.2-053.13:615.33(075.9)

ББК 57.16я73

А 90

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 7 от 09.09. 2016 г.

Авторы:

доцент к.м.н. *Андреева Н.Л.*,
профессор д.м.н. *Михалевич С.И.*,
доцент к.м.н. *Силява В.Л.*,
доцент к.м.н. *Недень Л.Ч.*,
к.м.н. ассистент *Козлякова О.В.*,
доцент к.м.н. *Устинович Ю.А.*

Рецензенты:

ГУ РНПЦ «Мать и дитя»;

к.м.н., зав. лаб. медицинской генетики и мониторинга Прибушения О.В.

А 90

Аспекты антибиотикотерапии в современной перинатологии.:
учеб.-метод. пособие /Н.Л. Андреева [и др.]– Минск.: БелМАПО.
2016. – 34с.

ISBN 978-985-584-053-5

В пособии с современных позиций изложены основные вопросы антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики у беременных, рожениц, родильниц и новорожденных детей.

Предназначено для студентов, субординаторов, врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, реаниматологов, а также аспирантов и клинических ординаторов.

УДК 618.2-053.13:615.33(075.9)

ББК 57.16я73

ISBN 978-985-584-053-5

© Андреева Н.Л. [и др.], 2016

© Оформление БелМАПО, 2016

Содержание

Введение.....	4
История	5
Основные принципы антибактериальной терапии.....	6
Показания к антибиотикотерапии.....	6
Классификация по химической структуре.....	6
Комбинированные препараты.....	7
Классификация по спектру действия основные группы и препараты антибиотиков.....	7
Механизмы действия антимикробных средств.....	9
Механизмы резистентности.....	10
Ингибиторы клеточной стенки бактерии.....	11
Ингибиторы синтеза белка бактерий.....	15
Ингибиторы синтеза нуклеиновой кислоты.....	18
Часто встречающиеся заболевания и их возбудители во время беременности, послеродовом периоде.....	20
Выводы.....	23
Схемы лечения.....	24
Особенности использования антибактериальных средств у новорожденных.....	29
Список литературы.....	32

Введение

Считается, что открытие антибиотиков (а/б) прибавило примерно 20 лет к средней продолжительности жизни человека в развитых странах. В каждой семье есть человек, который остался в живых благодаря антибиотикам. Однако, в современной медицине вера в антибиотик привела к, иногда, бездумному назначению антибактериального препарата. В современной перинатологии до 80% родильниц, 30-40% новорожденных получают антибактериальный препарат

Антибиот́ики (от др.-греч. ἀντί — против + βίος — жизнь) — вещества природного или полусинтетического происхождения, подавляющие рост живых клеток, чаще всего прокариотических или простейших.

Антибиотики природного происхождения чаще всего продуцируются актиномицетами, реже — немичелиальными бактериями.

Некоторые антибиотики оказывают сильное подавляющее действие на рост и размножение бактерий и при этом относительно мало повреждают или вовсе не повреждают клетки макроорганизма, и поэтому применяются в качестве лекарственных средств. Антибиотики используются в качестве цитостатических (противоопухолевых) препаратов при лечении онкологических заболеваний. Антибиотики обычно не воздействуют на вирусы, и поэтому бесполезны при лечении заболеваний, вызываемых вирусами (например, грипп, гепатиты А, В, С, ветряная оспа, герпес, краснуха, корь). Однако ряд антибиотиков, в первую очередь тетрациклины, действуют также и на крупные вирусы [12,13].

Полностью синтетические препараты, не имеющие природных аналогов и оказывающие сходное с антибиотиками подавляющее влияние на рост бактерий, традиционно было принято называть не антибиотиками, а антибактериальными химиопрепаратами. В частности, когда из антибактериальных химиопрепаратов известны были только сульфаниламиды, принято было говорить обо всём классе антибактериальных препаратов как об «антибиотиках и сульфаниламидах». Однако в последние десятилетия в связи с изобретением многих весьма сильных антибактериальных химиопрепаратов, в частности фторхинолонов, приближающихся или превышающих по активности «традиционные» антибиотики, понятие «антибиотик» стало размываться и расширяться и теперь часто употребляется не только по отношению к природным и полусинтетическим соединениям, но и ко многим сильным антибактериальным химиопрепаратам [11-17].

История

В 1928 году Александр Флеминг проводил рядовой эксперимент в ходе исследования болезнетворных бактерий. Вырастив колонии стафилококков, он обнаружил, что некоторые из них заражены обыкновенной плесенью *Penicillium*, которая растёт на лежалом хлебе, делая его зелёным. Вокруг каждой колонии плесени была область, в которой бактерий не было. Флеминг сделал вывод, что плесень вырабатывает вещество, убивающее бактерии, которое он назвал «пенициллин». Это и был первый современный антибиотик, о котором Флеминг доложил 13 сентября 1929 года на заседании Медицинского исследовательского клуба при Лондонском университете. Однако даже после опубликования статьи сообщение не вызвало у медиков энтузиазма. Дело в том, что пенициллин оказался очень нестойким веществом, он разрушался даже при кратковременном хранении.

Только в 1938 году двум ученым из Оксфордского университета, Говарду Флори и Эрнсту Чейну удалось выделить пенициллин в чистом виде. В связи с большими потребностями в медикаментах во время Второй мировой войны массовое производство этого лекарства началось уже в 1943 году. В 1945 году Флемингу, Флори и Чейну за их работу была присуждена Нобелевская премия [17].

В нашей стране пенициллин создали в 1942 году два биолога Ермольева З.В. и Балезина Т.И. с сотрудниками. В одном из московских подвалов они обнаружили штамм пенициллиум крустозум, который оказался продуктивнее английских и американских родичей. Это отметил и Флори, приехавший в январе 1944 года в СССР с американским штаммом. Он был удивлен и восхищен тем, что у нас есть более продуктивный штамм и уже налажено промышленное производство пенициллина.

Термин “антибиотики” ввел в обращение американский микробиолог З. Ваксман в 1952 году.

В настоящее время число выделенных, синтезированных и изученных антибиотиков исчисляется десятками тысяч, около 1 тысячи применяются для лечения инфекционных болезней, а также для борьбы со злокачественными заболеваниями [6].

Использование антибиотиков отодвинуло на второй план многие ранее смертельные заболевания (туберкулез, дизентерия, холера, гнойные инфекции, воспаление легких и многие другие). С помощью антибиотиков удалось значительно снизить детскую смертность. Большую пользу приносят антибиотики в хирургии, помогая ослабленному операцией организму справляться с различными инфекциями. Знаменитый французский хирург XIX века А. Вельпо с горечью писал: “Укол иглой уже открывает дорогу смерти”. Эпиде-

мии послеоперационной горячки уносили в могилу до 60% всех прооперированных, и такая огромная смертность тяжелым грузом лежала на совести хирургов. Теперь с большинством больничных инфекций можно успешно бороться при помощи антибиотиков. Так началось время, которое врачи справедливо называют “веком антибиотиков” [10-17].

Основные принципы антибактериальной терапии

1. Использовать антибиотики только в тех случаях, когда без них невозможно обойтись. Для назначения а/б необходимо установить или заподозрить диагноз заболевания.

2. Установить возбудителя заболевания. Определить препараты, к которым возбудитель наиболее чувствителен. При неизвестном возбудителе использовать либо препарат с широким спектром действия, либо комбинацию двух препаратов, суммарный спектр которых включает вероятных возбудителей.

3. Доза препаратов должны быть терапевтическая

4. Продолжительность лечения должна быть достаточной; снижение температуры тела и ослабление других симптомов не являются основанием для прекращения лечения.

5. Выбор рациональных путей введения препаратов.

Показания к антибиотикотерапии:

1. Появление признаков острой бактериальной инфекции, с которой организм не справляется самостоятельно.

2. Стойкое и (или) длительное повышение температуры.

3. Гнойные выделения из половых путей.

4. Выраженное местное проявление воспалительного антибактериального процесса.

5. Изменения состава крови – увеличение лейкоцитов (лейкоцитоз), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (увеличения палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитов), повышенная СОЭ, повышение остро фазных белков.

6. После периода улучшения повторное ухудшение состояния больного [11].

Классификация по химической структуре:

- Бета-лактамы антибиотики, делящиеся на четыре подгруппы:

а. Пенициллины: бензилпенициллин, ампициллин, оксациллин, амоксициллин, азлоциллин, карбенициллин

б. Цефалоспорины 5 поколений: цефазолин I, цефуроксим II, цефотаксим III, цефтриаксон III, цефтазидим III, цефоперазон III, цефепим IV, цефтобипрол V, цефтолозан V.

c. Карбапенемы: имипенем, меропенем, эртапенем (инванз), тиенам (имипенем + циластатина натрия)

d. Монобактам: азтреонам (азактам)

• Аминогликозиды:

a. I поколение: стрептомицин, мономицин, канамицин;

b. II поколение: гентамицин;

c. III поколение: тобрамицин, сизомицин, амикацин, нетильмицин;

d. IV поколение: изепамицин.

• Макролиды:

a. I поколение: эритромицин, олеандомицин;

b. II поколение: спирамицин (ровамицин), рокситромицин (рулид), кларитромицин (кларитромицин)

c. III поколение: азитромицин (сумамед)

• Легомицетины

• Линкозамиды: клиндамицин, линкомицин

• Тетрациклины: доксициклин, тетрациклин, метациклин

• Оксазолидин: линезолид

• Циклические липопептиды: даптомицин (кубицин)

• Гликопептидные антибиотики: ванкомицин, тейкопланин

• Фторхинолоны

a. I первого: пефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, ломефлоксацин, норфлоксацин

b. II поколения: левофлоксацин, спарфлоксацин

c. III и IV поколения: моксифлоксацин, гемифлоксацин, гатифлоксацин, ситафлоксацин, тровафлоксацин

Комбинированные препараты

• с ингибиторами В-лактамаз— клавулановой кислотой и сульбактамом.

a. аугментин (амоксициллин + калия клавуланат)

b. тиментин (тикарциллин + калия клавуланат)

c. уназин (ампициллин + сульбактам)

d. стизон (цефоперазон натрия + сульбактам)

e. Сультасин (амоксициллин + сульбактам)

• с циластином

a. тиенам (имипенем+циластатин)

Классификация по спектру действия, основные группы и препараты А/Б

• Влияющие преимущественно на грамположительные бактерии (возможно метициллинрезистентных стафилококков или энтерококков) -

бензилпенициллин, оксациллин, макролиды 1 –ого поколения (эритромицин), цефалоспорины 1 -ого поколения (цефазолин)

- Грамположительные полирезистентными штаммы микроорганизмов, для лечения которых показаны цефалоспорины 4-ого поколения (цефепим), карбапенемы, рифампицин, ванкомицин, линезолид, даптомицин [1].
- Влияющие преимущественно на грамотрицательные бактерии – полимиксины, монобактамы, фторхинолоны;
- Полирезистентные грамотрицательные бактерии - показано парентеральное назначение цефалоспоринов 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) с дополнительным назначением аминогликозидов.
- Госпитальные полирезистентные штаммы грамотрицательных бактерий, требуют назначения фторхинолонов, карбапенемы.
- Широкого спектра действия: карбапенемы, тетрациклины, хлорамфеникол, аминогликозиды, полусинтетические пенициллины и цефалоспорины 2-5 поколения, рифампицин, клиндамицин [10,13]

Анаэробная инфекция и заболевания, вызванные синегнойной палочкой, имеют тяжелое течение стоят особняком в акушерстве, гинекологии и неонатологии, трудно поддаются лечению и имеют высокую летальность. Несколько слов об этиотропном лечении этих инфекций.

□ Для лечения анаэробной инфекции эффективны ингибиторозащищенные пенициллины, линкомицин, клиндамицин, метронидазол, карбапенемы, при пневмоцистной инфекции - ко-тримоксазол [2].

□ Синегнойная палочка: антисинегнойные пенициллины (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) или цефалоспорины III-IV поколений с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) с аминогликозидами (нетилмицин, амикацин). Альтернативными препаратами являются карбапенемы (имипенем, меропенем) и фторхинолоны.

По механизму действия антибактериальные препараты делят две большие группы:

- Препараты с бактерицидным действием, которые вызывают гибель микроорганизмов, путем нарушения синтеза ДНК бактериальной клетки, организму остается только справиться с их выведением (пенициллиновый ряд, цефалоспорины, карбапенемы, линезолид, ванкомицин, фторхинолоны) (Таблица 1).

- Препараты с бактериостатическим действием, которые тормозят рост и размножение микроорганизмов, не вызывая их гибели (макролиды, тетрациклины, аминогликозиды, линкозамиды) (Таблица 1).

Кроме того, при одновременном назначении препараты могут обладать оказывать следующее действие:

- 1) сочетанное
- 2) синергизм (пенициллин +аминогликозид)
- 3) антагонизм (пенициллин + тетрациклин)

Наилучшим является вариант комбинации препаратов, обладающих синергидным действием. Синергизм среди антибактериальных препаратов проявляется лучше всего внутри препаратов одной из групп, обладающих бактерицидным или бактериостатическим действием. Оптимально применение препаратов с различными механизмами действия, при этом, чувствительность микрофлоры должна быть ко всем антибиотикам, входящим в комбинацию.

Таблица 1. Механизмы действия антимикробных средств

Механизм действия	Антибактериальные препараты
Ингибирование синтеза клеточной стенки бактерии	Пенициллины, цефалоспорины, имипенем/меропенем, азтреонем, ванкомицин
Ингибирование синтеза белка бактерии	Аминогликозиды, хлорамфеникол, макролиды, тетрациклины, стрептомицины, линезолид
Ингибирование синтеза нуклеиновых кислот	Фторхинолоны, рифампицин
Ингибирование синтеза фолиевой кислоты	Сульфаниламиды, триметоприм, пириметамин

Механизмы резистентности зависят напрямую от механизмов действия препаратов (Таблица 2).

Таблица 2. Механизмы резистентности

Пенициллины и цефалоспорины	Продукция бета-лактамазы, которая нарушает структуру бета-лактамного кольца; изменение пенициллин-связывающего белка; изменения поринов
Аминогликозиды (гентамицин, стрептомицин, амикацин, и т.д.)	Образование ферментов которые инактивируют препараты, связанные с реакциями передачи групп ацетилирования и фосфорилирования
Макролиды (эритромицин, азитромицин, кларитромицин, и т.д.) и клиндамицин	Образование метилтрансфераз, которые меняют связывающие участки на 50S рибосомальной субъединице. Активный внеклеточный транспорт.
Тетрациклины	Увеличение активности транспортной системы, как “насоса”, которые способствуют выведению препарата вне клетки
Сульфаниламиды	Меняют в чувствительности ингибирование ферментов-мишеней, увеличивая образование ПАВА (пара-аминобензойная кислота); использует экзогенную фолиевую кислоту
Фторхинолоны	Меняют в чувствительности ингибирование ферментов-мишеней; увеличивают активность транспортных систем, которые способствуют оттоку наркотических препаратов
хлорамфеникол	Способствуют инаktivации ацетилтрансфераз

Ингибиторы клеточной стенки бактерии

Пенициллины

Механизм действия

Стенка бактерии представляет собой сшитый полимер полисахаридов и пентапептидов. Пенициллины, обладая бактерицидным эффектом, ингибируют синтез пентапептидов, путем подавления транспептидазной реакции клеточной стенки.

Механизмы резистентности

- Нарушение структуры бета-лактамного кольца (например Staphylococci) в связи с продукцией пенициллиназ (бета-лактамаз).
- Изменение пенициллин-связывающего белка (например methicillin-резистентный Staphylococcus aureus [MRSA], пенициллин-резистентные пневмококки).
- Изменения структуры поринов (например Pseudomonas)

Подгруппы и антимикробная активность

Узкого спектра и чувствительные к бета-лактамазам: Penicillin G и Penicillin V.

Спектр действия: streptococci, пневмококки, meningococci, Treponema pallidum.

Очень узкого спектра, устойчивые к бета-лактамазам: nafcillin, methicillin, oxacillin.

Спектр действия: выявленные или подозрение на staphylococci (но не MRSA).

Широкого спектра, аминопенициллины, чувствительные к бета-лактамазе: ampicillin, amoxicillin.

Спектр действия: грам-положительные кокки (но не staphylococci), E.colli, H. Influenza, Listeria monocytogenes (ampicillin), Borrelia burgdorferi (amoxicillin), H.pylori (amoxicillin).

Расширенного спектра, влияющие на синегнойную палочку (antipseudomonal), чувствительные к бета-лактамазе: ticarcillin, piperacillin, azlocillin.

Спектр действия: обладают повышенной активностью против грамм-отрицательных палочек, включая pseudomonas aeruginosa.

Общая характеристика

- увеличивается активность, если использовать совместно в комбинации с ингибиторами бета-лактамазы (клавулановая кислота, сульбактам)

- обладает синергизмом при назначении с аминогликозидами в использовании против рода Pseudomonal и Enterococcus.

Фармакинетика

Выводятся пенициллины путем активной канальцевой секреции, снижение дозы необходимо в случае, когда есть большие нарушения функции почек. Нафциллин и оксациллин выделяются с желчью. Ампициллин подвергается гастро-печеночному циклу, но выводится путем почечной экскреции. Самым большим периодом полувыведения (около 2 недель) обладает Benzathine penicillin G.

Побочные эффекты

Гиперчувствительность с частотой от 5 до 7% (от I до IV типа реакции гиперчувствительности). Чаще проявляется в виде сыпи кожных покровов, но возможно вплоть до развития анафилактического шока.

При использовании метициллина, оксациллина возможно развитие интерстициального нефрита. Возможно развитие перекрестной аллергии на разные группы пенициллинов, а так же различных нарушений со стороны гастроинтестинального тракта (чаще всего на ампициллин).

Цефалоспорины

Механизм действия, как и у пенициллинов связан с ингибированием синтеза клеточной мембраны бактерий.

Подгруппы и спектр их действия

Цефалоспорины I поколения: cefazolin, cephalexin.

Спектр действия: грамм-положительные кокки (не входит MRSA), E.colli, Klebsiella pneumonia и некоторые рода Proteus.

Широко используются с целью профилактики при хирургических вмешательствах.

Фармакокинетика: не проникают в ЦНС.

Цефалоспорины II поколения: cefotetan, cefaclor, cefuroxime.

Спектр действия: грамм-положительная флора, более активны в отношении грамм-отрицательных микроорганизмов по сравнению с цефалоспорины I поколения, воздействуют на некоторые анаэробы.

Фармакокинетика: не проникают в ЦНС, за исключением cefuroxime.

Цефалоспорины III поколения: ceftriaxone, cefotaxime, cefdinir, cefixime.

Спектр действия: грамм-положительные и грамм-отрицательные кокки плюс семейство грам-отрицательных.

Фармакокинетика: основная масса проникает в ЦНС, за исключением cefoperazone. Эффективны при эмпирическом назначении при сепсисе и менингитах.

Цефалоспорины IV поколения: cefepime, ceftiprome

Спектр действия: обладает широким спектром действия, устойчив к большинству бета-лактамаз. **Фармакокинетика:** проникает в ЦНС.

Цефалоспорины V поколения: ceftobiprole, ceftaroline

Спектр действия: обладают широким спектром действия, чувствительны к P.aeruginosa, MRSA.

Фармакокинетика цефалоспоринов

- выводятся, как и пенициллины, путем почечной экскреции, блокируемой пробенецидом;

- при нарушении функции почек требуется индивидуальная коррекция дозы;

- Цефоперазон и цефтриаксон в основном выводится с желчью.

Побочные эффекты цефалоспоринов

Гиперчувствительность:

- частота 2%

- чаще в виде сыпи и температурной реакции

- возможна положительная реакция Кумбса, но гемолиз редко
- возможны перекрестные аллергии между цефалоспориными разных поколений, а также между цефалоспориными и пенициллинами (частота встречаемости 5%)
- многие специалисты рекомендуют избегать назначения цефалоспоринов, если есть аллергическая реакция на пенициллины (в таком случае предлагается назначать макролиды на грам-положительную флору и aztreonam на грамм-отрицательные микроорганизмы).

Следует помнить, что цефалоспорины I-IV поколений не чувствительны к: *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, MRSA, *Enterococci*.

Цефалоспорины V поколения противопоказаны до 18 лет.

Имипенем (imipenem), Меропенем (meropenem), Эртапенем (ertapenem), Дорипенем (doripenem)

Механизм действия такой же, как у пенициллинов и цефалоспоринов. Устойчив к бета-лактамазам.

Спектр действия: грам-положительные кокки, семейство грам-отрицательных (в том числе *Enterobacter*, *Pseudomonas spp.*), анаэробы. Используются при инфекции, вызванной внутрибольничными штаммами при длительной антибактериальной терапии.

Фармакокинетика

Так как Имипенем применяется с циластатином (Тиенам), который является ингибитором почечной дегидропептидазы, которая в свою очередь ингибируя метаболизм имипенема веден к образованию нефротоксичных метаболитов.

Учитывая, что оба препарата (имипенем и меропенем) подвергаются почечной экскреции, при нарушении функции почек, требуется снижение дозы.

Основные побочные эффекты

- Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта;
- лихорадка (частично перекрестная аллергия с пенициллинами);
- нарушения со стороны ЦНС (потеря сознания, судороги и т.д.) при использовании больших доз;
- нарушение функции почек.

Азтреонам (Aztreonam)

Механизм действия такой же, как у пенициллинов и цефалоспоринов. Устойчив к бета-лактамазам.

Спектр действия: наиболее эффективен при грам-отрицательной флоре, применяется внутривенно.

Не дает перекрестной аллергии с пенициллинами и цефалоспоридами.

Ванкомицин (Vancomycin)

Механизм действия связан с ингибированием клеточной мембраны бактерии на ранней стадии

Спектр действия: MRSA, Enterococci, Clostridium difficile. Возможно развитие прямой ванкомицин-резистентности к стафилококковым и энтерококковым штаммам.

Фармакокинетика

- Применяется внутривенно и внутрь (не абсорбируется при колитах);
- проникает в большинство тканей, (в том числе в кости), кроме ЦНС;
- элиминируется путем почечной фильтрации (при сниженной функции почек очень важно снизить дозу!).

Основные побочные эффекты

- Синдром “красного человека” (вследствие массивного высвобождения гистамина);
- ототоксичность;
- нефротоксичность.

Ингибиторы синтеза белка бактерии

Таблица 3. Основные моменты механизмов ингибирования белка бактерии

Результат	Антибиотик и точка приложения	Механизм
Формирование комплекса	Аминогликозиды (30S) Линезолид (50S)	Блокируют связь 50S рибосомальной субъединицы с РНК 30S (неподвижно), в результате чего нарушается последовательность аминокислот

Встраивание аминокислот	Тетрациклин (30S) Дальфопристин/Квинупристин (50S)	Блокирует (неподвижно) присоединение аминокислоты транспортной РНК
Образование пептидной связи	Хлорамфеникол	Ингибирует (неподвижно) активность пептидилтрансферазы
Транслокации	Макролиды и Клиндамицин (50S)	Ингибирует (неподвижно) транслокацию пептидил-транспортной РНК от акцептора к донору

Аминогликозиды

Активность и клиническое применение

- Действует бактерицидно, аккумулируясь внутриклеточно в микроорганизмах путем потребления кислорода, что обуславливает устойчивость к анаэробам.

- Активны в отношении грамм-отрицательной флоры; гентамицин, амикацин, тобрамицин часто используют в сочетании в другими препаратами.

- Обладают синергизмом в отношении инфекций, вызванных энтерококками (при сочетании с пенициллином G или ампициллином), а так же *P.aeruginosa* (при сочетании с пенициллинами широкого спектра и цефалоспорины III поколения).

Фармакокинетика

- Полярные соединения, не абсорбируются при приеме внутрь, широко проникают в ткани.

- Выводятся путем почечной экскреции. При нарушении функции почек необходимо снижение дозы.

- Антибактериальный эффект зависит в основном от пиковой концентрации препарата (в большей степени, чем от длительности приема).

Основные побочные эффекты

- Нефротоксичность (6-7%), включая протеинурию, гипокалиемию, ацидоз, острый тубулярный некроз – обратимое состояние, но ухудшающийся при приеме ванкомицина, амфотерицина Б, циклоспорина, цисплатина.

- Ототоксичность (2%) из-за повреждения слуховых рецепторных клеток вплоть до необратимой глухоты и вестибулярные нарушения (обратимые). Ототоксичность увеличивается при приеме петлевых диуретиков.

- Нейро-мышечные блокады из-за снижения синтеза аденилатциклазы могут увеличивать эффекты мышечных релаксантов.

Тетрациклины

Спектр действия

- Обладают бактерицидным эффектом
- Обладают достаточно большим спектром и чувствительностью к: хламидийной, микоплазменной инфекциям; *H.pylori*, *Rickettsia*, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella*, *Vibrio*, *Treponema*.

Фармакокинетика

- выводится в основном почками (при нарушении функции необходимо снижение дозы)

- в выведении доксициклина участвует печень

- тетрациклины связывают дивалентные катионы (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+}), которые снижают их абсорбцию

Основные побочные эффекты

- дисплазия зубной эмали и нарушение роста костей у детей (противопоказаны)

- фототоксичность

- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, суперинфекции с развитием колитов и кандидозов

- вестибулярные дисфункции

- вызывают выраженные нарушения печени при назначении во время беременности в больших дозах (противопоказаны во время беременности)

Макролиды: erythromycini, azithromycini, clarithromycini

Активность и область применения

- Широкого спектра действия: Грамм-положительные кокки (не MRSA), chlamidia, mycoplasma, ureaplasma, Legionella pneumophila, Campylobacter jejuni, Mycobacterium avium-intracelullare, H.pylory, pneumococci.

Фармакокинетика

- ингибирует цитохром P450s

Основные побочные эффекты

- Макролиды, стимулируя рецепторы мотилина в ЖКТ, вызывают гастро-интестинальный дистресс (более выраженный у эритромицина и , азитромицина и менее – у кларитромицина).
- Вызывают обратимую глухоту в больших дозах.

Клиндамицин

- Относится не к макролидам, но обладает схожим механизмом действия и резистентности;
 - Обладает узким спектром действия: грамм-положительные кокки (включая MRSA) и анаэробы, включая *B. fragilis* (антибиотик резерва);
 - Применение клиндамицина при остеомиелитах, вызванных грамм-положительными кокками клинически обоснованно из-за способности препарата концентрироваться в костной ткани
- Наиболее частый побочный эффект: псевдомембранозный колит.

Линезолид

Механизм действия

- Линезолид ингибирует процессы образования тройного комплекса матричной РНК бактериальной клетки.
- Лечение ванкомицин-резистентных стафилококковых и энтерококковых штаммов, антибиотико-резистентные ренитососси.

Основные побочные эффекты связаны с подавлением костного мозга, что клинически проявляется снижением уровня тромбоцитов.

Ингибиторы синтеза нуклеиновой кислоты

Прямые ингибиторы синтеза нуклеиновой кислоты: Фторхинолоны (ciprofloxacin, levofloxacin и т.д.)

Механизм действия

- Обладают бактерицидным действием, нарушая синтез ДНК бактериальной клетки;
- Ингибирует топоизомеразу II (ДНК гиразу) и топоизомеразу IV (ответственны за разделение при ДНК репликации во время деления клеток);
- За последнее время резистентность увеличивается.

Активность и клиническое применение

- инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции, передающиеся половым путем, тазовые воспалительные заболевания: chlamydia, gonorrhoea;
- инфекции кожи, мягких тканей, костей, обусловленные грамм-отрицательной флорой;
- диарея, обусловленная Shigella, Salmonella, E.Coli, Campilobacter;
- Levofloxacin применяется при антибиотикорезистентном pneumococci.

Фармакокинетика

- Железо, кальций ограничивают абсорбцию фторхинолонов;
- элиминируются в основном почками путем фильтрации и активной секреции (ингибируется пробенецидом);
- при сниженной функции почек требуется снижение дозы препаратов.

Основные побочные эффекты

- воспаления, разрывы сухожилий;
- фототоксичность, которая проявляется в виде сыпи;
- побочные эффекты со стороны ЦНС (головная боль, бессонница, головокружение);
- противопоказаны при беременности и у детей (подавляют хондрогенез).

Неклассифицированные антибиотики: Метронидазол

- Возможно продуцирует свободные радикалы, обладает бактерицидным действием;
- Работает, как антипротозойный препарат в отношении: Giardia, Trichomonas, Entamoeba;
- антибактериальная активность ярко выражена против основных грамм-отрицательных анаэробов (Bacteroides, Clostridium, Gardnerella, H.pylori).

Основные побочные эффекты

- металлический привкус;
- дисульфирамоподобный эффект (симптомокомплекс, возникающий при приеме целого ряда препаратов с алкоголем).

Таблица 4. Часто встречающиеся заболевания во время беременности и после родов

Заболевание	Возбудитель	Препараты для лечения
Инфекции мочевых путей: бессимптомная бактериурия, острый неосложненный цистит, острый осложненный цистит	E. Coli, Enterobacteriaceae, S. Saprophyticus	Фосфомицина трометамол Нитрофурантоин Нитрофурана моногидрат Ампициллин Амоксициллин/клавуланат Цефалексин Цефалоспорины II-III поколения Фторхинолоны (не используются у беременных и до 18 лет) Сульфасоксазол Триметоприм-сульфасазол
Пиелонефрит легкой и средней степени тяжести	E. Coli, Enterobacteriaceae, S. Saprophyticus	Пероральные фторхинолоны (не используются при беременности и до 18 лет) Амоксициллин Амоксиклав Цефтриаксон Цефепим Цефотетан Цефотаксим Триметоприм-сульфасазол Ампициллин+Гентамицин Цефазолин+Гентамицин или Азтреонам Ампициллин-сульбактам Пиперациллин
Кандидозы	Чаще всего – Candida albicans >90%; редко – Candida glabrata, Candida parapsilosis, Candida tropicalis;	Бутоконазол Клотримазол Миконазол Нистатин Тиоконазол Терконазол Флуконазол
Трихомоноз	Trichomonas vaginalis	Метронидазол
Бактериальный вагиноз	Gardnerella vaginalis (Haemophilus vaginalis)	Метронидазол Клиндамицин
Гонорея	N. gonorrhoeae	Цефтриаксон Цефотаксим Спектиномицин

Хламидийная инфекция	<i>C. trachomatis</i>	Азитромицин Амоксициллин Эритромицин
Хориоамнионит	Обычно присутствует сочетание нескольких возбудителей (<i>Bacteroides species</i> 25%, <i>G. vaginalis</i> 24%, <i>B. Streptococcus</i> 12%, или другие aerobic streptococcus 13%, <i>E. coli</i> 10% и другие аэробные грамм-отрицательные бактерии)	Ампициллин + Клиндамицин или Метронидазол Пенициллин Ампициллин+β-лактамазный антибиотик Ампициллин + Гентамицин (после родов)
Эндометриит	<i>B. Streptococcus</i> , анаэробы грамм-положительные кокки (стрептококки и пептострептококки), анаэробы грамм-отрицательные (преимущественно <i>E. Coli</i> , <i>K. Pneumonia</i> , <i>Proteus</i>); анаэробы грамм-отрицательные (<i>Bacteroides</i> и <i>Prevotella</i>) Хламидия, гонококк, стрептококк (группа А), <i>Staphylococcus aureus</i>	Клиндамицин+Гентамицин Ампициллин+Гентамицин Пенициллин+метронидазол Цефотетан Тиациллин+клавулановая кислота Ампициллин+сульбактам Пиперациллин+тазобактам Имипенем Эртапенем Ванкомицин (при наличии MRSA)
Мастит	<i>Staphylococcus aureus</i> , в том числе MRSA	Цефалексин Цефазолин Цефрадин Цефтазидим Амоксициллин/клавуланат Клиндамицин Ванкомицин Линезолид

Перитонит постоперацион- ный	Стрептококки аэробные, Staphylo- coccus aureus (в том числе MRSA), Эн- теробактерии, Анаэробные грамм- отрицательные бак- терии	Ампицил- лин+Гентамицин+Клиндамицин (или Метронидазол) Если MRSA – Ванкомицин Азтреонем Имипенем Эртапенем Офлоксацин (или левофлокса- цин)+метронидазол
Сепсис	Чаще всего - E.coli, K. pneumoniae, Pro- teus, (Pseudomonas, Enterobacter, Serra- tia – редко)	Ампицил- лин+Гентамицин+Клиндамицин (или метронидазол) Имипенем Эртапенем Ампициллин-сульбактам Пиперациллин-тазобактам Тикарциллин с клавулановой кислотой
Раневые инфек- ции	Стрептококки аэробные, Staphylo- coccus aureus (в том числе MRSA), Эн- теробактерии, Анаэробные грамм- отрицательные бак- терии	Ампициллин+Гентамицин Ампицил- лин+Гентамицин+Клиндамицин (или Метронидазол) Если MRSA – Ванкомицин Азтреонем Имипенем Эртапенем Офлоксацин (или левофлокса- цин)+метронидазол
Тазовые абсцес- сы	Грамм- положительные бактерии (Pepto- cocci, Peptostrp- tosocci); Анаэроб- ные грамм- отрицательные бактерии (в ос- новном – Bac- teroides, Prevotella species); Аэробные грамм- отрицательные бактерии (E.coli, Klebsiella и Pro- teus)	Ампициллин (пенициллин)+ Гента- мицин+Клиндамицин или Метрони- дазол Азтреонем Имипенем Эртапенем Офлоксацин (или левофлокса- цин)+метронидазол

Пенициллины относятся к препарату выбора при беременности.

1. В терапевтически дозировках практически все они не обладают никакой токсичностью для человека.
2. Аминопенициллины хорошо переносятся даже в комбинации с ингибиторами β -лактамазы (клавулоновая кислота, сульбактам и тазобактам).
3. Максимальная суточная доза амоксициллина для взрослых составляет 6 г; макс. сут. доза клавулановой кислоты для взрослых — 600 мг
4. Пенициллины и ингибиторы β -лактамазы проходят через плаценту, и в крови плода и в амниотической жидкости определяются в 75%.
5. Пороков до сих пор не отмечалось ни в экспериментах, ни у человека.
6. Неизвестно никаких различий отдельных дериватов пенициллина в отношении их переносимости при беременности.
7. У пациентов с аллергией к пенициллину макролиды являются альтернативой.
8. Так как клиренс β -лактамазных антибиотиков и ингибиторов β -лактамазы при беременности повышен, то должны вводиться корректировки дозы или междозового интервала. То есть доза антибиотиков во время беременности, как правило, должна быть повышена, но являться терапевтической.

Выводы:

1. При тяжелых инфекционных заболеваниях матери нет никаких противопоказаний для лечения а/б.
2. Пенициллины относятся к а/б первой линии выбора. Аллергия матери к пенициллину собственно и является единственной терапевтической проблемой [4].
3. Клиренс лактам а/б и ингибиторов β -лактамаз при беременности повышается, поэтому по возможности должны вноситься корректировки дозы и интервала между ними.
4. Аминогликозиды из-за своей нефро- и ототоксичности не должны применяться во время всей беременности. В то же время аминогликозиды

используются в акушерстве и неонатологии в зарубежных странах (США, Великобритания, Канада, Франция).

5. Метронидазол разрешен при беременности согласно показаниям к применению.

6. Линкозамиды следует применять лишь тогда, когда пенициллин, цефалоспорины и эритромицин оказываются недостаточными или не дают желаемого эффекта.

7. Гликопептиды безусловно следует рассматривать как резервное средство. Соответствующим образом следует устанавливать и очень строгие показания.

8. Согласно современным научным представлениям вряд ли существует какой-либо антибиотик, который бы при правильном применении и дозировке мог бы нанести серьезный вред детям.

9. Проводимое лечение, а/б не оправдывает никакого риска прерывания беременности. По мнению многих отечественных и зарубежных исследователей, подавляющее большинство антибиотиков, за исключением противоопухолевых, не обладают тератогенностью [5,11]. Тератогенно само заболевание. Выраженная гипертермия, продолжающаяся трое и более суток, приводит к аномальному построению белковых структур формирующегося плода и, в итоге, к врожденным аномалиям развития.

10. В настоящее время в Республике Беларусь назначение антибактериальной терапии регламентируется Приказом МЗРБ “О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов” №1301 от 29.12.2015.

Примерные схемы антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии, используемые в нашей стране наиболее часто.

Инфекции мочевых путей: бессимптомная бактериурия, острый неосложненный цистит, острый осложненный цистит

Фосфомицин 3,0 однократно, возможно повторить через 1 день

Амоксициллин 500 мг 3 раза в день или 875 мг 2 раза в день 7-14 дней

Амоксициллин/клавуланат 875/125 мг 2 раза в день или 500/125 мг 7-14 дней

Ампициллин 250 мг 4 раза в день 7-14 дней

Цефалексин 250-500 мг 4 раза в день 7 дней

Нитрофурана моногидрат 100 мг 2 раза в день 7-14 дней

Пероральные фторхинолоны (левофлоксацин 0,25-0,5 г 1-2 раза в день 5-7 дней; офлоксацин 0,2-0,4 г 2 раза в день 5-7 дней, пефлоксацин 0,4г 2 раза в день 5-7 дней) - не используются при беременности и до 18 лет.

Пиелонефрит легкой и средней степени тяжести

Пероральные фторхинолоны (левофлоксацин 0,25-0,5 г 1-2 раза в день 7-14 дней; офлоксацин 0,2-0,4 г 2 раза в день 7-14 дней, пефлоксацин 0,4г 2 раза в день 7-14 дней) - не используются при беременности и до 18 лет.

Амоксициллин 500 мг 3 раза в день или 875 мг 2 раза в день 7-14 дней

Амоксициллин/клавуланат 875/125 мг 2 раза в день или 500/125мг 7-14 дней

Цефтриаксон 1,0 г внутривенно или внутримышечно каждые 12 часов 7-14 дней

Цефепим 2,0 г внутривенно каждые 8 часов 7-14 дней

Цефотетан 2,0 г внутривенно каждые 12 часов 7-14 дней

Цефотаксим 1,0-2,0 г внутривенно или внутримышечно каждые 8 часов 7-14 дней

Триметоприм-сульфаксазол 2 мг/кг массы тела каждые 6 часов 7-14 дней

Ампициллин 2,0 г каждые 6 часов + Гентамицин 7 мг/кг массы тела каждые 24 часа 7-14 дней

Цефазолин 1,0-2,0 г каждые 8 часов + Гентамицин 7 мг/кг массы тела каждые 24 часа или Азтреонам 1,0-2,0 г каждые 8 часов или 12 часов 7-14 дней

Ампициллин-сульбактам 1,5 г каждые 6 часов 7-14 дней

Пиперациллин-тазобактам 3,75 г каждые 6-8 часов 7-10 дней

Трихомониаз

Метронидазол 500 мг внутрь каждые 12 часов 7 дней или 2,0 г однократно внутрь

Тинидазол 2,0 г однократно

Бактериальный вагиноз

Метронидазол 500мг внутрь каждые 12 часов 7 дней

Клиндамицин 300 мг внутрь каждые 12 часов 7 дней

Гонорея (неосложненная)

Цефтриаксон 250 мг внутримышечно однократно

Цефексим 400 мг внутрь однократно

Цефтизоксим 500мг внутримышечно однократно
Цефокситин 2,0г внутримышечно однократно
Цефотаксим 500 мг внутримышечно однократно
Норфлоксацин 800 мг внутрь однократно (не используется у беременных, кормящих и детей до 18 лет)
Ломефлоксацин 400 мг внутрь однократно (не используется у беременных, кормящих и детей до 18 лет)

Гонорея (осложненная)

Цефтриаксон 1,0г внутривенно каждые 24 часа (на курс до 48 часов), при гонококковом менингите или эндокардите цефтриаксон 1,0-2,0г каждые 12 часов 10-14 дней
Цефотаксим 1,0г внутривенно каждые 8 часов до 48 часов на курс
Цефтизоксим 1,0г внутривенно каждые 8 часов до 48 часов на курс
Спектиномицин 2,0г внутримышечно каждые 12 часов до 48 часов на курс

Хламидийная инфекция (у беременных)

Азитромицин 1,0 г внутрь однократно
Амоксициллин 500 мг внутрь каждые 8 часов 7 дней
Эритромицин 500 мг внутрь каждые 6 часов 7 дней
Эритромицин 250 мг внутрь каждые 6 часов 14 дней
Эритромицина этилсукцинат 800 мг внутрь каждые 6 часов 7 дней
Эритромицина этилсукцинат 400 мг внутрь каждые 6 часов 14 дней

Хориоамнионит

Ампициллин 2,0г внутривенно каждые 6 часов+ Клиндамицин 900 мг каждые 8 часов внутривенно или Метронидазол 500 мг внутривенно каждые 8 часов
Амоксициллин/клавуланат 1.2 г внутривенно каждые 6-8 часов
Ампициллин/сульбактам 1.5 – 3.0 г внутривенно каждые 6-8 часов
Ампициллин 2,0 г внутривенно каждые 6 часов+ Гентамицин 1,5 мг/кг массы тела
Цефуроксим 1.5 г внутривенно каждые 8 часов
Цефотаксим 2,0 г каждые 8 часов + Метронидазол 500мг внутривенно каждые 8 часов
Цефтриаксон 2,0 г внутривенно каждые 24 часа

Гентамицин внутривенно или внутримышечно 240-320 мг + Клиндамицин 900 мг каждые 8 часов

Эндометрит

Клиндамицин 900 мг каждые 8 часов+Гентамицин 7 мг/кг каждые 24 часа

Ампициллин 2,0 г + Гентамицин 7 мг/кг массы тела каждые 24 часа

Пенициллин 5000000 ЕД внутривенно каждые 6 часов+метронидазол 500 мг каждые 12 часов

Цефотетан 2,0 г внутривенно каждые 12 часов

Тиациллин/клавулановая кислота 3,1 г внутривенно каждые 6 часов

Ампициллин/сульбактам 3,0 г каждые 6 часов

Пиперациллин/тазобактам 3,375 г каждые 6 часов

Имипенем-циластин 500 мг внутривенно каждые 6 часов

Эртапенем 1,0 г каждые 24 часа

Ванкомицин (при наличии MRSA) 1,0 г каждые 12 часов

Мастит

Цефалексин 500 мг внутрь каждые 6 часов 7-10 дней

Цефазолин 1,0 г внутримышечно каждые 8-12 часов 7 дней

Цефрадин 1,0 г внутримышечно каждые 12 часов 7 дней

Цефтазидим 1,0 г внутримышечно каждые 8 часов 7 дней

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г каждые 8-12 часов внутримышечно 7 дней

Клиндамицин 300 мг каждые 8 часов 7-10 дней

Ванкомицин 1,0г каждые 12 часов

Линезолид 600 мг каждые 12 часов

Перитонит постоперационный

Ампициллин 2,0 г внутривенно каждые 6 часов (или Амоксициллин/клавуланат 1,2 г каждые 8-12 часов) +Гентамицин 7 мг/кг массы тела каждые 24 часа +Клиндамицин 900 мг каждые 8 часов (или Метронидазол 500 мг каждые 12 часов)

При MRSA – Ванкомицин 1,0 г внутривенно каждые 12 часов (может быть использован вместо β -лактамовых антибиотиков)

Азтреонем 1,0 г внутривенно каждые 8 часов (может быть использован вместо гентамицина при высоком риске нефротоксичности)

Альтернативой антибиотиков широкого спектра могут быть:

Имипенем -циластин 500 мг внутривенно каждые 6 часов

Меропенем 1,0 г внутривенно каждые 8 часов

Эртапенем 1,0 внутривенно каждые 24 часа

При переводе на таблетированные препараты пациента, возможна следующая схема: Офлоксацин 400 мг каждые 24 часа (или левофлоксацин 750 мг каждые 24 часа)+метронидазол 500 мг каждые 12 часов 10-14 дней
Цефтриаксон или Цефотаксим или Цефепим + Метронидазол

Сепсис

Ампициллин 2,0 г внутривенно каждые 6 часов (или Амоксициллин/клавуланат 1,2 г каждые 8-12 часов) +Гентамицин 7 мг/кг массы тела каждые 24 часа +Клиндамицин 900 мг каждые 8 часов (или Метронидазол 500 мг каждые 12 часов)

Альтернативой антибиотиков широкого спектра могут быть:

Имипенем -циластин 500 мг внутривенно каждые 6 часов

Меропенем 1,0 г внутривенно каждые 8 часов

Эртапенем 1,0 внутривенно каждые 24 часа

Ампициллин-сульбактам 3,0 г внутривенно каждые 6 часов

Пиперациллин-тазобактам 3,375 г внутривенно каждые 6 часов

Тикарциллин с клавулановой кислотой 3,1 внутривенно каждые 6 часов

Длительность терапии составляет 5-10 дней.

Кандидоз

Бутоконазол 2% крем 5,0 вагинально, курс 3 дня

Клотримазол 1% крем 5,0 вагинально, курс 7-14 дней

Миконазол 2% крем 5,0 вагинально, курс 7 дней

100 мг вагинальные суппозитории, курс 7 дней

200 мг вагинальные суппозитории, курс 3 дня

1200 мг вагинальные суппозитории однократно

Нистатин 100 000 ЕД вагинальные таблетки или свечи, курс 14 дней

Тиокконазол 6,5% мазь 5,0 в аппликаторе однократно

Терконазол 0,4% крем 5,0 вагинально, курс 7 дней

0,8% крем 5,0 вагинально, курс 3 дня

80 мг суппозитории вагинально, курс 3 дня

Флуконазол 150 мг таблетка внутрь, можно повторить через 3 дня при необходимости

50 мг 1 таблетка в день внутрь, курс 7 дней

Антибиотикопрофилактика

Согласно Приказу МЗРБ “О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов” №1301 от 29.12.2015года антибиотикопрофилактика в нашей стране проводится одним из нижеперечисленных препаратов:

Цефазолин 2,0 внутривенно

Ампициллин/сульбактам 3,0г внутривенно

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г внутривенно

Клиндамицин 900 мг + Гентамицин 5 мг/кг массы внутривенно

Клиндамицин 900 мг + Ципрофлоксацин 400мг внутривенно (противопоказан при беременности и лактации)

Особенности использования антибактериальных средств у новорожденных.

Принципиальной особенностью является потенциально высокая токсичность любых лекарственных средств, в том числе антибиотиков.

Традиционно почки новорожденного ребенка характеризуются как дисфункциональные. Гломерулярная фильтрация достигает уровня взрослых только к 2-летнему возрасту. У детей с ОНМТ рост фильтрации идет медленнее. В возрасте 9 месяцев после рождения уровень гломерулярной фильтрации у них составляет только 70% от такового у здоровых доношенных детей с идентичным постнатальным возрастом [12].

Способность почек плода к концентрации мочи также весьма ограничена. Максимальный уровень осмолярности мочи, который способна создать почка плода и доношенного новорожденного, не превышает 20% уровня взрослого человека [13]. Новорожденный ребенок не способен экскретировать повышенное количество метаболитов в ограниченном объеме мочи. После рождения концентрационная способность почки нарастает медленно, достигая уровня взрослых лишь к 6-12 месяцам жизни.

Указанные особенности функции почек недоношенных детей необходимо учитывать при медикаментозном лечении таких пациентов. Многие ле-

карственные средства, назначаемые новорожденным, не подвергаются в организме биотрансформации и выводятся с мочой в неизменном виде. При кумуляции возможно токсическое действие. Среди таких препаратов особо следует отметить антибиотики аминогликозиды. Их эффективность против большинства микроорганизмов достигается при потенциально токсических концентрациях в плазме. При этом они обладают выраженной вестибулярной и кохлеарной ототоксичностью. Происходит некроз афферентных нервных окончаний с необратимым снижением или утратой функции. Одним из первых симптомов нефротоксичности аминогликозидов является протеинурия [14]. Уже давно были описаны случаи выраженной гипокальциемии на фоне терапии гентамицином в дозе 4 мг/кг 1 раз в сутки [15].

Ряд цефалоспоринов оказывают нефротоксическое действие. Некоторые из них, проникающие через гематоэнцефалический барьер, например цефуроксим, при кумуляции вызывают судороги. Фуросемид усиливает ототоксичность аминогликозидов и нефротоксичность цефалоспоринов [16]. Все эти особенности известны давно но очень актуальны.

С учетом вышеизложенного и ряда других особенностей неонатальной физиологии основные принципы назначения антибиотиков новорожденным детям следующие.

1. Знание инфекционного анамнеза матери, и какие антибиотики она получала во время беременности.

Эта информация позволит оптимизировать стартовую эмпирическую терапию с позиций потенциальной антибиотикорезистентности микрофлоры.

2. Контроль функционального состояния органов экскреции: биохимический анализ крови, общий анализ мочи.

3. Контроль диуреза.

Ребенок должен начать мочиться в течение первых 24 часов, а при проведении инфузионной терапии еще раньше. Невысокая оценка по шкале Апгар является показанием к контролю диуреза, поскольку одной из наиболее частых причин олигурии является перинатальная асфиксия [17]. Традиционно олигурией принято считать диурез менее 1 мл/кг/час. Но для обеспечения нормальной экскреторной функции этого уровня недостаточно. С учетом резко ограниченной концентрационной функции почек недоношенного новорожденного следует стремиться к более высоким цифрам. При этом необходимо принимать во внимание постнатальный возраст ребенка.

Пример 1. Недоношенный новорожденный с массой тела 1400 грамм.

Вторые сутки жизни. Физиологическая потребность в жидкости составляет примерно 90 мл/кг/сут. Эта потребность складывается из неощутимых потерь (около 40%) и диуреза, составляющего 60%. $90 \text{ мл/кг/сут.} \times 60\% = 54 \text{ мл/кг/сут.}$ или 2,25 мл/кг/час.

Пример 2. Этот же ребенок, 4-е сутки жизни. Физиологическая потребность 120 мл/кг/сут. Из них на диурез приходится 60%, т.е. 72 мл/кг/сут., а это составляет 3 мл/кг/час. При меньших темпах диуреза возникает прямая угроза кумуляции назначаемых лекарственных средств с развитием токсических эффектов. Если стимуляция диуреза не даст положительный эффект, требуется коррекция дозировок или переход на менее токсичные препараты [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Березняков И.Г. // Клин. антибиотикотерапия. – 2001. – № 4 (12). – С. 18–21.
2. Долгошапко О.Н. Роль и место анаэробной инфекции в развитии акушерско-гинекологических заболеваний, особенности ее лечения и профилактики // Медицинские новости. – 2011. – №2. – С. 82-84.
3. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Дженерики антибактериальных препаратов: за и против // Справочник поликлинического врача. — В. 2012.- №5.
4. Коэн С., Гольдштейн Э. Беременность и инфекционные болезни // Акушерство. Справ. Калифорнийского ун-та / Под ред. К. Нисвандера, А. Эванса. Пер. с англ. – М., 1999. – С. 209–251.
5. Кулаков В.И. / Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Рук-во для практикующих врачей // В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Абакарова, А.Г. Антонов и др; Литтерра, - 2005, 1152с.
6. Стецюк О. У. , Андреева И. В. , Колосов А. В. , Козлов Р. С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике // Клин Микробиол Антимикроб Химиотер. — 2011. — Т. 13. — № 1. — С. 67-84.
7. Яковлев С. В. Новое поколение фторхинолонов — новые возможности лечения внебольничных инфекций дыхательных путей // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — № 6. — С. 38—42.
8. De Martino S.J., Mahoudeau I., Brettes J.P. et al. // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42, N 12. – P. 5940–5943.
9. Demirezen S. // Mikrobiol. Bul. – 2003. – Vol 37, N 1. – P. 99–104.
10. Towner K.J. The problem of resistance // In: Greenwood, ed. Antimicrobial chemotherapy. 4th ed. – Oxford; New York, 2001. – P. 137–144.
11. Creasy R. K., Resnik R., Iams J.D. et al. // Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice. 7th ed. – Philadelphia, 2014. – P. 802-833.
12. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reach during early childhood / M. Vanpee [et al.] // J. Pediatr.- 1992.- Vol. 121.- P. 784-788.
13. Robillard, J.E. Developmental aspects of the fetal renal response to exogenous arginine vasopressin / J.E. Robillard, R.E. Weitzman // Am. J. Physiol.- 1980.- Vol. 238.- P. 407-414.
14. Renal function in premature infants during aminoglycoside therapy / V.I. Giapros [et al.] // Perinatol.- 1992.- Vol. 19.- P. 139-158.
15. Renal function in premature infants during aminoglycoside therapy / V.I. Giapros [et al.] // Pediatr. Nephrol.- 1995.- Vol. 9.- P. 163-166.

16. Jackson, E.K. Diuretics / E.K. Jackson // Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics / ed. by J.G. Hardman [et al.].- 9th ed.- New York: McGraw-Hill, 1996.- P. 685-713.
17. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia / A. Martin-Ancel [et al.] // J. Pdiatr.- 1995.- Vol. 127.- P. 786-793.
18. Karlowicz, M.G. Acute renal failure in the neonate / M.G. Karlowicz, R.D. Adelman // Clin. Perinatol.- 1992.- Vol. 19.- P. 139-158.

Учебное издание

Андреева Надежда Леонидовна
Михалевич Станислава Иосифовна
Силява Владимир Леонтьевич и др.

Аспекты антибиотикотерапии в современной перинатологии
Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н.Л. Андреева

Подписано в печать 09. 09. 2016. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,13. Уч.- изд. л. 1,57. Тираж 50 экз. Заказ 165.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.