

Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця

Ю.В. Марушко, Г.Г. Шеф,
Т.В. Марушко



**АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ
В ДИТЯЧІЙ ПУЛЬМОНОЛОГІЇ**

Київ

Medical Cards

Установа-розробник:

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

Укладачі:

Юрій Володимирович Марушко – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця МОЗ України

Геннадій Геннадійович Шеф – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця МОЗ України

Тетяна Вікторівна Марушко – доктор медичних наук, завідувач кафедри педіатрії № 2 НМАПО імені П.Л.Шупика МОЗ України

Рецензенти:

Юрій Кононович Больбот – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії №2 та неонатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Людмила Вікторівна Хіміон – завідувач кафедри сімейної медицини НМАПО ім. П.Л.Шупика, доктор медичних наук, професор

Рекомендовано Вченою радою Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О.Богомольця МОЗ України як методичні рекомендації для лікарів загальної практики – сімейної медицини, педіатрів, лікарів інтернів, студентів старших курсів ВМНЗ України IV р.а. (протокол №3 від 21 січня 2016 р.

Рекомендовано до друку рішенням Вченої ради ДУ «Український інститут-стратегічних досліджень МОЗ України» від 27 жовтня 2016 р. Протокол № 10.

Ю.В.Марушко, Г.Г.Шеф, Т.В.Марушко. Антибактеріальна терапія в дитячій пульмонології. –К., 2019., – 172 с.

Методичне видання розраховано для визначення антибактеріальної терапії в дитячій пульмонології, зокрема при пневмонії у дітей.

У посібнику представлені основні фармпрепарати для терапії захворювань органів дихання у дітей. Автори звертають увагу читачів на те, що дозовий режим наведених у виданні лікарських засобів має здійснюватись відповідно до вимог інструкцій для медичного застосування, затверджених відповідними наказами МОЗ України.

Видання розраховано на педіатрів, лікарів загальної практики – сімейної медицини.

Зміст

- 1. Антибіотики, історичні відомості**
- 2. Класифікація антибіотиків**
- 3. Загальні принципи фармакокінетики антибіотиків**
- 4. Спектр дії основних антибіотиків**
- 5. Характеристика груп антибіотиків**
- 6. Основні принципи і правила раціональної антибіотикотерапії в педіатрії**
- 7. Можливі помилки і причини невдач при проведенні антибіотикотерапії**
- 8. Пневмонії і основи раціональної антибіотикотерапії у дітей**
- 9. Додатки**
- 10. Список використаної літератури**

1.АНТИБІОТИКИ (грец. *anti* — проти + *bios* — життя) — продукти життєдіяльності (або їхні синтетичні аналоги і гомологи) живих клітин (бактеріальних, грибкових, рослинного і тваринного походження), які вибірково пригнічують функціонування інших клітин — мікроорганізмів, пухлин і т.п.

Історичні відомості

Ще в давні часи індіанці племені майя застосовували плісняву для лікування при ранах і захворюваннях кишок.

У 1870 році Д. Сандерсон вказав на те, що в середовищі із цвіллю (пеніциліум) не розвиваються бактерії. Незважаючи на те, що він дав неправильне тлумачення явища, це повідомлення стимулювало Д. Лістера на проведення у 1871-1872 роках серії дослідів, в яких була доведена здатність цвілевого гриба пригнічувати ріст бактерій. Лістер навіть намагався використати свої спостереження в офіційній клінічній практиці.

У 1871 році Манассеїн В.А., 1872 році Полотебнов А.Г. показали, що гриби з роду пеніциліум здатні затримувати в умовах *in vivo* розвиток збудників ряду шкірних захворювань людини. Через 3 роки англійський біолог Т. Хекслі спостерігав антибактеріальний ефект продуктів життєдіяльності деяких грибів роду пеніциліум.

У 1877 році Луї Пастер та Жубер відкрили принцип антагонізму мікроорганізмів. На основі вчення Л. Пастера про антагонізм мікроорганізмів І. І. Мечніков показав, що культура молочнокислих бактерій гальмує розвиток гнійної флори кишок.

У 1928 р. англійський вчений О. Флемінг відкрив антибіотик пеніцилін із плісняви *Penicillium notatum*, очищений препарат якого вдалося виділити в кристалічному вигляді лише в 1940 році (Х. Флорі, Е. Чейн). З отриманням пеніциліну як препарату виник новий напрям у науці — вчення про антибіотики. В 1945 році Флемінг, Флорі, Чейн отримали Нобелівську премію за відкриття пеніциліну.

Термін антибіотики запропонував Ваксман С.А. (1942 рік).

На сучасному етапі відомо біля 6 тисяч антибіотиків, але застосовується практично 2-3% (300 INN \approx 2000 торгових найменувань).

Хронологія відкриття основних антибіотиків представлена на рисунку 1.

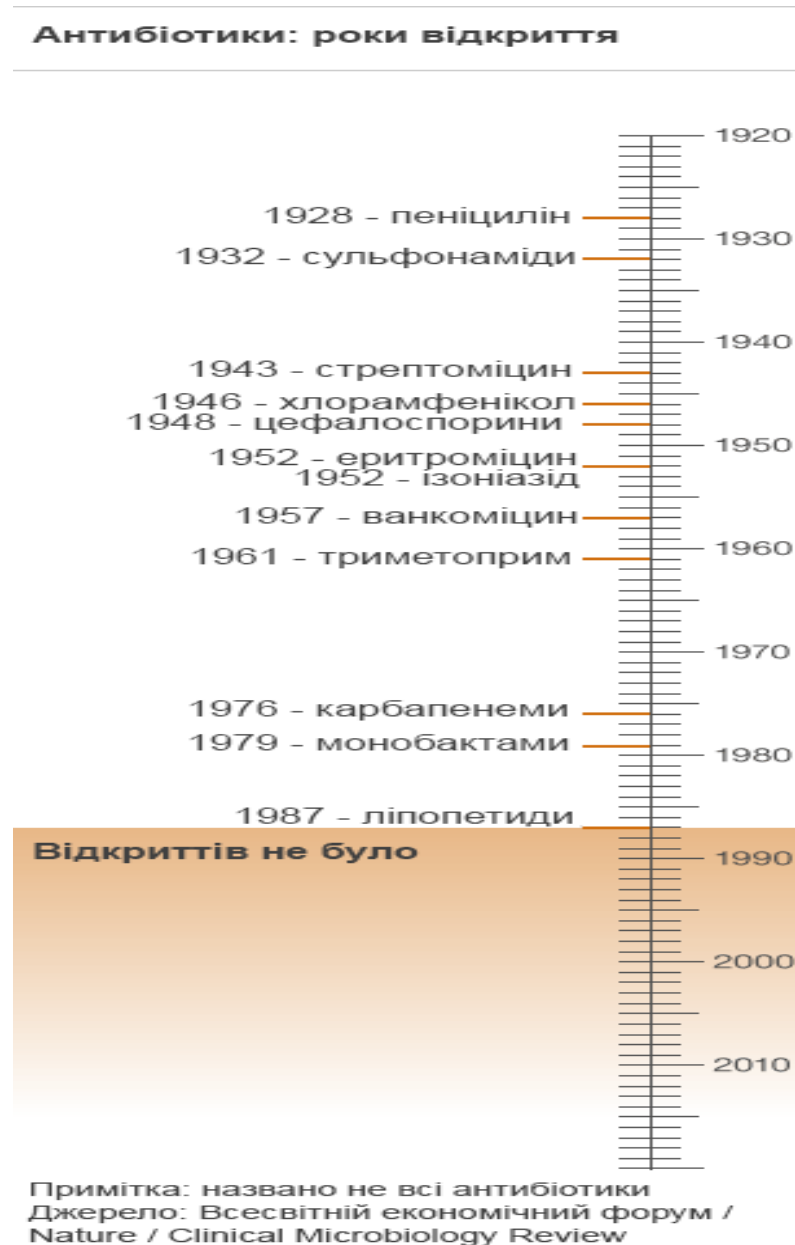


Рисунок 1. Хронологія відкриття антибіотиків

Антибіотики мають *характерні особливості*, що відрізняють їх від інших продуктів життєдіяльності:

- *висока біологічна активність*: пеніцилін навіть будучи в дуже низьких концентраціях 0,000001 г/мл має чітко виражену бактерицидну дію щодо чутливих до нього бактерій.

- *вибіркова специфічність*: антибіотик проявляє свою біологічну дію лише по відношенню до певних організмів або груп організмів, не маючи при цьому помітного ефекту на інші форми живих істот.

2. КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ

Класифікація антибіотиків ґрунтується на кількох принципах.

Сучасна класифікація антибіотиків, яка найчастіше застосовується в клінічній практиці і враховує насамперед особливості хімічної будови включає такі групи препаратів:

1. Пеніциліни.
2. Цефалоспорини.
3. Моноциклічні беталактами.
4. Карбапенеми.
5. Аміноглікозиди.
6. Макроліди.
7. Поліміксини.
8. Тетрацикліни.
9. Хінолони.
10. Глікопептиди.
11. Лінкозаміни.
12. Оксазолідинони.
13. Антибіотики інших груп (хлорамфенікол, фузидин, рифампіцин).
14. Полієни - протигрибкові антибіотики (амфотерицин В, ністатин, леворин).

В таблиці 1 вказані групи антибіотиків з урахуванням сучасних представлень щодо поколінь, хімічної структури, походження препаратів.

Таблиця 1.

Класифікація антибіотиків

Група	Препарат			
Бета -лактамі антибіотики				
Пеніциліни	Природні: бензилпеніциліну натрієва і калієва сіль, бензилпеніцилін прокаїн (новокаїнова сіль пеніциліну), бензатин бензилпеніцилін, Біцилін-3 (бензилпеніцилін (калієва сіль)/бензилпеніцилін прокаїн/бензатин бензилпеніцилін 1:1:1), Біцилін-5 (бензатин бензилпеніцилін/бензилпеніцилін прокаїн, 4:1), феноксиметилпеніцилін. Напівсинтетичні: ізоксазолпеніциліни (оксацилін), амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін), карбоксипеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін), уреїдопеніциліни (азлоцилін, піперацилін), інгібітори захищені пеніциліни (амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам)			
Цефалоспорины	Першого покоління	Другого покоління	Третього покоління	Четвертого покоління
	Для парентерального застосування			
	Цефазолін	Цефуроксим	Цефотаксим, цефтріаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам	Цефепім, цефпіром
	Для перорального застосування			
Цефалоспорины	Цефалексин, цефадроксил	Цефутоксим аксетил, цефаклор	Цефексим, цефтибутен	
Фторхінолони	Першого покоління	Другого покоління	Третього покоління	Четвертого покоління
	Налідиксова кислота (невіграмон, неграм), піпемідова кислота (пімедель)	Ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин, еноксацин, ломефлоксацин, флероксацин	Левефлоксацин, гатифлоксацин, гренафлоксацин	Моксифлоксацин, геміфлоксацин, ситафлоксацин, руфлоксацин
А. групи карбапенемів	Іміпенем, меропенем, доріпінем			
А. групи монобактамів	Азтреонам			
А. групи аміноглікозидів	Першого покоління	Другого покоління	Третього покоління	
	Стрептоміцин, неоміцин, канаміцин	Гентаміцин	Амікацин, тобраміцин, нетилміцин, сизоміцин, пароміцин, ізепаміцин	
А. групи тетрациклінів	Доксициклін, метациклін, тетрациклін			
А. групи макролідів	14-членні	15-членні (азаліди)	16-членні	
	Природні			
	Еритроміцин		Спіраміцин, джозаміцин	
	Напівсинтетичні			
	Кларитроміцин, рокситроміцин	Азитроміцин	Мідекаміцину ацетат	
А. групи лінкозамідів	Природні: лінкоміцин			
	Напівсинтетичні: кліндаміцин			
А. групи рифаміцинів (ансамароліди)	Рифаксимін, рифаміцин, рифампіцин, рифабутин			
А. групи хлорамфеніколу	Хлорамфенікол			
А. групи поліміксинів	Поліміксин В для парентерального введення, поліміксин М (внутрішньо та у вигляді місцевих лікарських форм)			
Глікопептидні А.	Ванкоміцин, тейкопланін			
Циклічні ліпопептиди	Даптоміцин			
А. групи оксазолідинонів	Лінезолід (зівокс)			
А. різних груп	Спектиноміцин, фосфоміцин, бацитрацин, геліоміцин, фузафунгін, грамїцидин, лінезолід, фузидієва кислота, мупіроцин, полієни (ністатин, леворин, амфотерицин В), гризофульвін, аморолфін та ін.			
Протипухлинні А.	Блеоміцин, дактиноміцин, доксорубіцин, рубоміцин, мітоміцин, епірубіцин та ін.			

Прийнятий розподіл на групи, класи і покоління (генерації) має велике значення з погляду розуміння механізму дії, спектра активності, особливостей фармакодинаміки і фармакокінетики, характеру небажаних побічних реакцій, вибіркості дії.

В залежності від типу дії на мікробну клітину антибіотики поділяють на 2 групи:

- ✓ бактерицидні: пеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, рифампіцин, поліміксини та ін.;
- ✓ бактеріостатичні: макроліди, тетрацикліни, лінкоміцин, хлорамфенікол та ін.

Такий поділ антибіотиків має певне значення при виборі тактики лікування. При легкому і середньотяжкому перебігу інфекцій для забезпечення терапевтичного ефекту часто достатньо застосування антибіотиків бактеріостатичного типу, так як вважається, що захисні сили організму довершать розпочату антибіотиками справу.

За механізмом дії на бактерійну клітину антибіотики можуть характеризуватися як (див. також рисунок 2):

1. Антибіотики – специфічні інгібітори синтезу клітинної стінки мікробів (бета-лактамі антибіотики – пеніциліни та цефалоспорини, циклосерин, група ванкоміцину, бацитрацин).
2. Антибіотики, які порушують молекулярну організацію і функцію клітинних мембран (поліміксини, полієни, граміцидини).
3. Антибіотики, які пригнічують синтез білка на рівні рибосом (хлорамфенікол, макроліди, лінкоміцин, фузидин, тетрацикліни, аміноглікозиди).
4. Антибіотики – інгібітори синтезу РНК на рівні РНК-полімерази (рифампіцини).
5. Антибіотики – інгібітори синтезу РНК на рівні ДНК матриці (актиноміцини, група аурелової кислоти).

6. Антибіотики – інгібітори синтезу ДНК на рівні ДНК матриці (мітоміцин, антрацикліни, брунеоміцин, блеоміцин).
7. Антибіотики – інгібітори дихання (антиміцини, олігоміцини, піоціанін, уснинова кислота).
8. Антибіотики – інгібітори окисного фосфорилування (валіноміцин, грамїцидини, коліцини, олігоміцин, тироцидин).



Рисунок 2. Основні механізми дії антибактеріальних препаратів

Класифікація на основі широти спектру дії антибіотиків на мікроорганізми (рисунок 3, 4):

- ✓ вузького спектру дії (лінкоміцин, циклосерин, кліндаміцин, бензилпеніцилін);
- ✓ широкого спектру дії (макроліди, цефалоспорини 3-го покоління).

Розподіл антибіотиків по спектру і спрямованості дії:

- а) препарати, що діють переважно на *грампозитивні (G⁺)* бактерії.

У цю групу входять бензилпеніцилін, феноксиметилпеніцилін, біцилін,

пеніциліназостійкі пеніциліни (оксацилін, диклоксацилін), цефалоспорины першого покоління, макроліди, ванкоміцин, лінкоміцин;

б) антибіотики *широкого спектру дії*, активні у відношенні *грампозитивних (Г+)* та *грамнегативних (Г-)* мікроорганізмів: хлорамфенікол, тетрациклін, аміноглікозиди, напівсинтетичні пеніциліни широкого спектру дії (ампіцилін, карбеніцилін, азлоцилін) і цефалоспорины другого покоління (цефуроксим);

в) антибіотики з переважною активністю у відношенні *грамнегативних (Г-)* бактерій: поліміксини, цефалоспорины третього покоління (рисунок 3);



Рисунок 3. Розподіл антибіотиків за широтою спектру дії на бактерії

г) протитуберкульозні антибіотики: стрептоміцин, рифампіцин, флориміцин;

д) протигрибкові антибіотики: ністатин, леворин, гризеофульвін, амфотерицин В, ітраконазол, кетоканазол, міконазол, флуконазол, флуцітозім, клотримазол;

е) протипухлинні антибіотики (рубоміцину гідрохлорид, блеоміцин) тощо (рисунок 4).

КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИБІОТИКІВ ЗА СПЕКТРОМ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ

CLASSIFICATION OF ANTIBIOTICS ACCORDING TO THE SPECTRUM OF BIOLOGICAL ACTION

1. Протибактеріальні:
1. (Antibacterial):
 - A. Вузького спектру дії, активні переважно проти грам-позитивних мікроорганізмів:
A. (Narrow spectrum of action which are active against gram-positive bacteria):
 - Природні пеніциліни (natural Penicillins)
 - Напівсинтетичні пеніциліни (метицилін, оксацилін, клоксацилін) (Semi-synthetic Penicillins (Methicillin, Oxacillin))
 - Цефалоспорины I покоління (Cephalosporins of I generation)
 - Лінкоміцин (Lincomycin)
 - Новобіоцин (Novobiocin)
 - Фузидин (Fuzidin)
 - Макроліди (Macrolides)
 - Б. Протибактеріальні антибіотики широкого спектру дії:
B. Broad spectrum of action:
 - Напівсинтетичні пеніциліни (ампіцилін, амоксицилін, карбеніцилін, тикарцилін, азлоцилін, мецилінам) (Semi-synthetic Penicillins (Ampicillin, Amoxicillin))
 - Цефалоспорины II-IV поколінь (Cephalosporins of II-IV generation)
 - Тетрацикліни (Tetracyclines)
 - Левоміцетин (хлорамфенікол) (Chloramphenicol)
 - Аміноглікозиди (Aminoglycosides)
 - Поліміксини (Polymixins)
 - Граміцидин С (Gramicidin C)
 - Фторхінолони (Fluoride quinolones)
2. Протигрибкові (ністатин, леворин, амфотерицин В, гризеофульвін, трихоцетин)
2. Antifungal (Amphotericin)
3. Противірусні (амантадин, відарабін, метизазон, ациклавір, госсипол)
3. Antiviral (Amantadin, vidarabin)
4. Протипаразитарні (еметин, хінін, фумагілін)
4. Antiprotozoal (Emethin, Chinin)
5. Протипухлинні (флеоміцин, блеоміцин, мітоміцин С, актиноміцини)
5. Antineoplastic (Bleomycin, Mitomycin C, Actinomycines)

Рисунок 4. Класифікація антибіотиків за спектром біологічної дії

Класифікація антибіотиків за походженням:

- ✓ природні;
- ✓ напівсинтетичні;
- ✓ які отримують природним шляхом на початку процесу, а потім синтезують штучно;
- ✓ синтетичні.

Більшість антибіотиків природного походження продукуються актиноміцетами і пліснявими грибами (рисунок 5). Але їх можна отримувати з неміцеліальних бактерій (поліміксини), тканин риб і тварин (ектерицид, еритрин), вищих рослин (фітонциди).



Рисунок 5. Класифікація антибіотиків за біологічним походженням

3. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ АНТИБІОТИКІВ [19]

При ентеральному введенні необхідно враховувати вплив їжі на процес всмоктування: препарати з помірною здатністю до всмоктування

призначають натщесерце; ті, що добре всмоктуються – після їжі.

А. Антибактеріальні засоби, що добре всмоктуються (більше 70%): левоміцетин, тетрациклін (міноциклін і доксициклін), ентеральні форми цефалоспоринів, амінопеніциліни (амоксицилін, талампіцилін, бакампіцилін, півампіцилін), рифаміцини, фузідин, новобіоцин та інші.

При можливості (хворий може ковтати, немає блювання й інших порушень з боку ШКТ і т.п.) треба якомога раніше переходити на ентеральний шлях введення цих препаратів. Висока біозасвоюваність забезпечує близькість доз ентерального і парентерального введення антибіотика; мінімальну небезпеку появи небажаних ефектів з боку кишечника (диспепсичні розлади, дисбактеріоз), позитивний економічний ефект.

Б. Антибактеріальні засоби, що помірно всмоктуються (30-70%): феноксиметилпеніцилін, оксацилін, ізоксазолпеніциліни, лінкоміцин, амідінопеніциліни (півамдіноцилін, бакамдіноцилін, ацидоцилін), амінопеніциліни (ампіцилін), карбоксипеніциліни (карфецилін, каріндацилін), макроліди (еритроміцин, олеандоміцин), тетрациклін (тетрациклін, окситетрациклін), лінкозаміди і інші. Ці препарати, як правило, не створюють високих концентрацій в тканинах і рідинах макроорганізму, тому їх краще використовувати при дуже високій чутливості до них інфекційного агента; при нетяжкій формі захворювання (низький ступінь інфікування); при локалізації осередків інфекції в досяжних місцях, погано захищених гістогематичними бар'єрами. Інакше ці препарати треба комбінувати з іншими антибіотиками.

В. Антибактеріальні засоби, що погано всмоктуються (менше 30%): цефалоспорини (окрім цефалексина), бензилпеніцилін, уреїдопеніциліни, карбапенеми, монобактами, стрептоміцин, ванкоміцин, аміноглікозиди, глікопептиди, поліміксини, полієни (ністатин, леворин). При прийомі цих препаратів всередину можна розраховувати тільки на їх місцевий ефект. Для отримання резорбтивного ефекту більшість з них застосовується і парентерально.

Слід звернути увагу, що біодоступність антибіотиків в деяких випадках може істотно змінюватися. Вона залежить від таких чинників: 1) дотримання режиму прийому антибіотика стосовно їжі, оскільки багато препаратів руйнуються соляною кислотою; 2) характеру їжі і препаратів, що одночасно приймаються, оскільки деякі антибіотики утворюють комплекси з компонентами їжі, з антацидами, адсорбентами і це знижує їх всмоктування; 3) характеру патології ШКТ (наприклад, всмоктування багатьох препаратів зменшується при целіакії, хворобі Крона, дизентерії, селективній ваготомії і, навпаки, збільшується при ахлоргідрії (для кислотолабільних антибіотиків); виразковій хворобі дванадцятипалої кишки без стенозу; 4) від лікарських форм і технології приготування ліків, іншими словами, від його біоеквівалентності.

До недавнього часу найчастішим шляхом введення антибактеріальних препаратів був внутрішньом'язовий шлях. Останніми роками було створено велику кількість антимікробних засобів з високою біодоступністю і швидкістю настання ефекту при пероральному застосуванні. Це дозволяє часто взагалі відмовлятися від парентерального введення і значно знизити вартість лікування.

Ряд фармакологічних параметрів мають значення при проведенні антибіотикотерапії.

Молекулярна вага. Це надзвичайно важливий фармакологічний параметр і виражається він в дальтонах. Пори мікробної клітини добре пропускають антибіотики з молекулярною вагою до 400. Чим вище молекулярна вага антибіотика, тим гірше він проникає в мікробну клітину.

Біодоступність. Цей термін відноситься тільки до хіміопрепаратів, що приймаються всередину. Виражається він у відсотках від прийнятої дози. Вказаний відсоток означає, яка частина ліків надаватиме антимікробну дію. Це поняття не аналогічне терміну «всмоктуваність». Всмоктування завжди більше біодоступності. Іншими словами,

біодоступність – та частина дози, прийнятої всередину, яка досягає артеріальної крові в активній формі.

Біодоступність визначається: всмоктуванням в травному каналі, лікарськими взаємодіями в шлунково-кишковому тракті і, нарешті, метаболізмом в шлунково-кишковому тракті і в печінці (при першому проходженні). При захворюваннях печінки біодоступність може збільшуватися за рахунок розвитку внутрішньопечінкових шунтів, що зменшують швидкість метаболізму препаратів в печінці.

При внутрішньом'язовому або внутрішньовенному шляху введення біодоступність складає 100%.

Зв'язування з білками. Після потрапляння в системний кровотік частина лікарського препарату зв'язується з білками (переважно з альбуміном), а частина знаходиться у вільному вигляді.

Це співвідношення є надзвичайно важливим показником, що у багатьох випадках істотно впливає на ефективність лікування. По-перше, тільки не пов'язана з білками частина препарату (у тому числі і антибіотика) має біологічну (наприклад, бактерицидну) дію. По-друге, кількість вільного препарату може істотно мінятися під впливом різних чинників, наприклад, за рахунок його витіснення іншими сполуками з місць зв'язку з білком.

Збільшення вільної частини препарату приводитиме, з одного боку, до посилення біологічної дії, з іншого – до зростання токсичності. Так, прийом двох лікарських препаратів, які у високому ступені зв'язуються з білком або конкурують за одні і ті ж місця скріплення, значно впливатиме на концентрації вільних препаратів, ефективність і токсичність кожного.

Наприклад, встановлено, що багато хінолонів витісняють з місць скріплення з білком непрямі антикоагулянти. Це супроводжується значним зниженням згортальної здатності крові, що вимагає термінового зменшення дози антикоагулянтів. Важливо відзначити, що загальна

концентрація препаратів, визначувана звичними хімічними методами, змінюватися не буде.

Крім того, співвідношення вільного і зв'язаного препарату може сильно впливати на концентрацію в тканинах. Засоби, які більшою мірою пов'язані з білками, гірше проникають в тканини, і навпаки. Тому, призначаючи два або декілька препаратів, завжди необхідно враховувати їх здатність зв'язуватися з білками плазми, особливо при лікуванні новонароджених і хворих з гіпопротеїнемією.

Розподіл. Не менш важливо також враховувати розподіл антибактеріальних препаратів, оскільки навіть висока чутливість виділеного збудника до хіміопрепарату не дає бажаного результату, якщо його концентрація в органах, уражених інфекцією, буде незначною.

Час напіввиведення. Це час, за який максимальна концентрація в крові зменшується удвічі. Даний параметр залежить від фармакологічних особливостей препарату і величини дози (нормальних умовах). При порушенні виведення, наприклад, при нирковій недостатності, час напіввиведення збільшується. Маса тіла не впливає на цей параметр.

Природно, що речовини з великим часом напіввиведення довше циркулюють в крові.

Важливим є врахування особливостей макроорганізму.

Вік. Вік хворого обов'язково повинен враховуватися при виборі антибіотиків.

Кислотність шлункового соку. Як відомо, всмоктуваність багатьох ліків залежить від кислотності шлункового вмісту, вона в свою чергу пов'язана з віком. У дітей до 3 років кислотність шлункового соку менша, потім вона підвищується. Максимум її припадає на вік 20-30 років, після чого настає поступове зменшення.

Бета-лактамі антибіотики, що приймаються всередину, краще всмоктуються при низькій кислотності в шлунку. Деякі ліки, наприклад, слабкі кислоти (кетоконазол), краще всмоктуються при високому вмісті соляної кислоти в шлунку.

Функція нирок також змінюється з віком. Функція виділення нирок у новонароджених знижена і досягає рівня дорослих у віці 2-12 місяців. Тому у новонароджених період напіввиведення буде помітно більшим, що необхідно враховувати при дозуванні лікарських препаратів, які виділяються нирками.

З віком настає поступове фізіологічне зменшення швидкості клубочкової фільтрації. Таке явище зустрічається майже у всіх осіб старших 60 років. При цьому рівень сечовини і креатиніну в плазмі залишається в межах норми.

Практично стан функції виділення нирок визначається по рівню клубочкової фільтрації. На фоні вікового зменшення швидкості клубочкової фільтрації, сповільнюється виведення тих антибіотиків, які виділяються нирками. Це може привести, наприклад, до ото- або нефротоксичності при використуванні аміноглікозидів.

Головний шлях екскреції для більшості антибіотиків – нирки, тому при нирковій недостатності для цих препаратів потрібна корекція режиму дозування. При цьому лікар орієнтується на показник ендogenous креатиніну. Якщо кліренс ендogenous креатиніну менше 80 мл/хв (ниркова недостатність I-II ст.), необхідно зменшити разову дозу і/або кратність призначення таких антибіотиків: аміноглікозидних, поліміксинів, карбоксипеніцилінів і уреїдопеніцилінів, цефалоспоринів I покоління (цефалоридину, цефалотину й ін.), тетрацикліну (окрім доксицикліну і міноцикліну), ристоміцину, глікопептидних препаратів, карбапенемів (при внутрішньовенному введенні) і монобактамів. Якщо кліренс ендogenous креатиніну менше 30 мл/хв (ниркова недостатність III ступеня), існує небезпека при застосуванні таких антибіотиків, як амінопеніциліни, цефалоспорини II і IV поколінь, природні пеніциліни і карбапенеми (при внутрішньом'язовому введенні).

Конкретні дані щодо корекції доз і інтервалів введень наведені при описі кожного препарату.

Швидкість ниркової екскреції антибіотиків може зменшуватися при

дегідратації, хронічній недостатності кровообігу, артеріальній гіпотензії, затримці сечі і т.п.

При необхідності санації сечі треба знати, що ефективність деяких антибіотиків залежить від рН сечі. Препарати, ефективні в кислому середовищі (рН 5,0-6,5): тетрациклін, пеніциліни, фосфоміцин, рифампіцини, поліміксини; у лужному середовищі (рН 7,5-8,5): макроліди, лінкозаміди, аміноглікозиди, тому в першому випадку одночасно з антибіотиками треба призначати засоби, що знижують рН сечі – аскорбінову кислоту, кальцію хлорид, амонія хлорид, аргінін гідрохлорид і сіркомісткі амінокислоти, такі як метіонін, надавати перевагу м'ясній дієті; у другому - підвищувати рН сечі за допомогою мінеральних вод, використовувати содовий напій, калія цитрат, діакарб, надавати перевагу рослинній дієті.

Ефективність таких антибіотиків як цефалоспорини і левоміцетин не залежить від реакції сечі.

Переважно нирками виводяться:

- ✓ Аміноглікозиди.
- ✓ Пеніциліни.
- ✓ Ванкоміцин.
- ✓ Фторхінолони.
- ✓ Хінолони.
- ✓ Цефалоспорини (крім цефоперазона).
- ✓ Карбапенеми.

Стан печінкових функцій. З теоретичної і практичної точок зору стан печінки і нирок надзвичайно важливий при антибактеріальній терапії. Тому в анотації при описі кожного препарату указується ступінь його біотрансформації в печінці і шляху виділення з організму. При використуванні антибіотиків з високим рівнем печінкової біотрансформації можливе накопичення їх в організмі при порушенні функцій печінки. Також дуже важливий стан печінкових функцій, якщо головним шляхом виділення препарату є печінковий (з жовчю і калом).

Такі засоби, як еритроміцин і його похідні, лінкоміцин, кліндаміцин, хлорамфенікол виділяються з жовчю. Тому при захворюваннях печінки їх використовують з обережністю. Пильна увага до стану функцій печінки потрібна також при лікуванні метронідазолом, кетоконазолом, міконазолом, нітрофурантоїном, фузидієвою кислотою.

Існує і інший аспект. Деякі антибіотики (ампіцилін, нафцилін) у великих кількостях виділяються з жовчю, тому їх застосовують при інфекціях жовчовивідної системи.

Новонародженим левоміцетин і сульфаніламід не призначаються через небезпеку гепатотоксичної дії. Печінка новонародженого недосконала. Левоміцетин (хлорамфенікол) в печінці – зв'язується з глюкуронідами. У новонароджених існує недостатність глюкуроніл-трансферази, що приводить до накопичення в плазмі токсичних концентрацій незв'язаного левоміцетину. Результатом є розвиток «сірого» синдрому: важкий колапс з нерідким смертельним фіналом.

Сульфаніламід мають загальні активні центри скріплення на сироваткових альбумінах з білірубіном. У новонароджених при призначенні цих препаратів можливе значне підвищення непрямого білірубіну з розвитком білірубінової енцефалопатії.

Переважно печінкою виводяться наступні антибіотики:

- ✓ Метронідазол.
- ✓ Рифампіцин.
- ✓ Еритроміцин.
- ✓ Цефоперазон.
- ✓ Доксидиклін.
- ✓ Кліндаміцин.
- ✓ Сульфаніламід.

Стан кісткової тканини. Тетрациклін не призначається у вагітних і дітей у віці до 8 років. Тетрациклін порушує процес утворення зубної емалі у дітей, а оскільки він проникає через плаценту, то цей процес може початися ще внутрішньоутробно.

Крім тетрацикліну, у дітей не призначаються фторхінолони (ципрофлоксацин, пефлоксацин і ін.). Доведено, що ця група препаратів викликає артропатії і порушення утворення хряща у молодих тварин.

Генетичні аномалії. Серед генетичних аномалій, що впливають на вибір антимікробних засобів, однією з найбільш вивчених є дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ). Даний фермент, локалізований в мембрані еритроцита, впливає на її проникність. Особи з дефіцитом Г-6-ФД схильні до гемолітичних реакцій. Деякі речовини, зокрема сульфаніламід, нітрофуран, хлорамфенікол, здатні блокувати Г-6-ФДГ. На фоні прийому цих препаратів дефіцит даного ферменту посилюється і розвивається гемоліз.

Цукровий діабет. Сульфаніламід (особливо пролонгованої дії) і хлорамфенікол підсилюють гіпоглікемічний ефект похідних сульфанілсечовини (толбутамід, хлорпропамід і ін.), що потрібно враховувати при такій комбінації.

Інші аспекти. Цефалоспорини, хлорамфенікол, ізоніазид, налідиксова кислота, нітрофурантоїн, бензилпеніцилін, стрептоміцин і тетрациклін можуть обумовлювати несправжньо-позитивну реакцію виявлення глюкози в сечі. Ця реакція має місце при використуванні методик, які ґрунтуються на реакції відновлення.

У хворих на цукровий діабет, особливо з ангіопатіями, порушене всмоктування антибіотика при внутрішньом'язовому введенні. Це треба враховувати і при необхідності користуватися внутрішньовенним шляхом введення антибіотиків.

Вагітність. Майже всі антибіотики в тому або іншому ступені проникають через плаценту. Це створює можливість негативної дії на плід.

Так, наприклад, описані випадки втрати слуху у дітей, матерям яких під час вагітності вводили стрептоміцин. Крім того, при використуванні деяких антибактеріальних препаратів, наприклад тетрацикліну, у вагітних можливий частіший розвиток некрозу печінки, панкреатиту, ниркової недостатності.

Доведено також, що сироваткові концентрації при лікуванні ампіциліном у вагітних менше, ніж у невагітних жінок. Це пояснюють швидшим виведенням і збільшенням (за рахунок плоду) об'єму розподілу.

Антибіотики, дозволені до застосування під час вагітності за крайньої необхідності (якщо користь перевищує потенційний ризик):

- Імпенем.
- Макроліди (азитроміцин, спіроміцин).
- Азтреонам.
- Ванкоміцин, тейкопланін.
- Лінкозаміни.
- Міконазол, кетоконазол, флуконазол.
- Рифампіцин.

Антибактеріальні засоби, протипоказані під час вагітності:

- Тетрацикліни.
- Стептоміцин, неоміцин, канаміцин.
- Хлорамфенікол.
- Еритроміцин.
- Сульфаніламід.
- Ко-тримоксазол (протипоказаний в останньому триместрі).
- Триметоприм.
- Фторхінолони.
- Метронідазол (протипоказаний в 1 триместрі).

Грудне харчування. Більшість антибактеріальних препаратів виділяється з молоком матері, а деякі з них – у великих концентраціях. Це може привести до появи ряду побічних ефектів у грудних дітей.

Наприклад, прийом навіть не дуже високих доз сульфаніламідів годуючою матір'ю може викликати у немовляти збільшення не пов'язаного з білком білірубіну і, як наслідок, білірубінову енцефалопатію. В зв'язку з цим також дуже важливо враховувати особливості застосування хіміопрепаратів у годуючих матерів.

Антибактеріальні засоби, протипоказані при грудному вигодовуванні:

- Хлорамфенікол.
- Аміноглікозиди.
- Сульфаніламід.
- Тетрацикліни.
- Макроліди (напівсинтетичні).
- Хінолони.

Необхідно враховувати фармакокінетичний аспект: здатність препарату досягти вогнища інфекції і створити ефективний рівень концентрації. Необхідно знати здатність проникнення препарату через тканинні бар'єри, виходити в черевну порожнину і порожнину плеври, накопичуватися в кістковій або м'язовій тканині, підшкірно-жировій клітковині. У ряді випадків для досягнення ефективного рівня активності препарату у вогнищах мікробного запалення необхідно використовувати нетрадиційні шляхи введення: ендолімфатичне введення, введення препарату з клітинною суспензією під час плазмаферезу, або нові лікарські форми хіміотерапевтичних препаратів – ліпосомальні форми або антибіотики, асоційовані з наночастинами.

Для вибору препарату з урахуванням фармакодинаміки необхідно знати спектр дії антибіотика і вибрати препарат з урахуванням передбачуваного збудника.

4. СПЕКТР ДІЇ ОСНОВНИХ АНТИБІОТИКІВ

Одним із пріоритетних принципів ефективної антибіотикотерапії є відомості про збудника захворювання.

Необхідно провести ідентифікацію збудника та вивчити його антибіотикограму. Всі біологічні проби повинні надійти в лабораторію до початку лікування. Методи виявлення збудників інфекції поділяються на прямі і непрямі. Прямі: пряме мікроскопічне дослідження нативних препаратів (мазків - відбитків), електронна мікроскопія, культуральне дослідження. Непрямі: Імуноферментні дослідження, хроматографія, серологічні тести.

Антимікробний спектр основних антибактеріальних препаратів представлений в таблиці 2, 2а.

Таблиця 2.

Антимікробний спектр (David N Yilber et al. 2001г., Яковлев С.В., Яковлев В.П. 2002)

Мікроорганізм	Пеніцилін	Оксацилін	Ампіцилін, амоксацилін	Тікарцилін	Іміпенем	Меропенем	Цефазолін	Цефокситин	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефтріаксон	Цефоперазон	Цефтазидим	Цефепім	Цефалексин	Цефаклор	Ципрофлоксацин	Офлоксацин	Моксифлоксацин	Левофлоксацин	Гентаміцин	Нетилміцин	Амікацин	Еритроміцин	Азітроміцин	Кларитроміцин	Спіраміцин
Str., гр. A, B, C, G	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	0	0	0	+	+	+	+
Str., pneumoniae	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	0	0	0	+	+	+	+
Enterococcus faecalis	+	0	+	±	+	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			+	+	S	S	S	0	0	0	±
Enterococcus faecium	±	0	+	±	±	0											0	0	±	0	S	0	0	0	0	0	0
S. Aureus (MSSA)	0	+	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+
S. Aureus (MRSA)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±	±	0	0	0	0	0	0	0
S. eridermidis	0	±	±	±	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	+	+	+	+	±	±	±	±	±		±
Listeria monocytogenes	+	0	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+				S	S	S	+	+	+	±
Neisseria gonorrh.	0	0	0	+	+	+	+	±	±	±	+	±	±	+	0	±	+	+	+	+	0	0	0	±	±	±	+

Neisseria mening.	+	0	+	+	+	+	0	±	+	+	+	±	±	+	0	±	+	+	+	+	0	0	0	+	+		±
Moraxella catar.	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±
Haemophilus inf.	0	0	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	±
E. coli	0	0	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0
Klebsiella spp.	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0
Enterobacter spp.	0	0	0	+	+	+	0	0	±	+	+	+	+	+		0	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0
Serratia spp.	0	0	0	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+		0	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0
Salmonella spp.	0	0	±	+	+	+				+	+	+			0		+	+	+	+	+	+	+	0	±	0	0
Shigella spp.	0	0	±	+	+	+									0		+	+	+	+	+	+	+	0	±	0	0
Proteus mirab.	0	0	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+				
Proteus vulgaris	0	0	0	+	+	+	0		+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	+				0	0	0	0
Providencia spp.	0	0	0	+	+	+	0		0	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	+							
Citrobacter spp.	0	0	0	+	+	+	0		±	+	+	+	+	+	0	±	+	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0
Ps. aeruginosa	0	0	0	+	+	+	0		0	±	±	+	+	+	0	0	+	±	±	+	+	+	+	0	0	0	0
Burkholderia cep.	0	0	0	0	+	+	0		0	+	+	+	+	±	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0
Y. enterocolitica	0	0	0	±	+		0		±	+	+	±	±	+	0	0	+	+	+	+	+		+	0	0	0	0
Legionella spp.	0	0	0	0	0				0	0	0	0	0		0	0	+	+	+	+				+	+	+	±

Таблица 2-а.

Антимікробний спектр (David N Yilber et al. 2001г., Яковлєв С.В., Яковлєв В.П. 2002)

Мікроорганізм	Пеніцилін	Оксацилін	Ампіцилін, амоксицилін	Тікарцилін	Іміпенем	Меропенем	Цефазолін	Цефокситин	Цефуроксим	Цефотаксим	Цефтріаксон	Цефоперазон	Цефтазидим	Ципрофлоксацин	Офлоксацин	Моксифлоксацин	Левовфлоксацин	Еритромицин	Азитромицин	Кларитромицин	Спіраміцин	Ванкомицин, тейкопланін	Метронідазол	Хлорамфенікол
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Bacteroides fragilis	0	0	0	0	+	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0		0	+	+
P. melaninogenica	+	0	+	+	+	+		+	+	+	±	+	+	0	±	+	+		+	+		0	+	+
Clostridium difficile	+				+	+		0		0		0		0		±	0				±	+	+	±
Clostridium spp.	+		+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	±	+	+		+	+	+
Peptostreptococcus spp.	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	±	+	±		0	+	+
Chlamydia spp.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+		0	+
Mycoplasma pneumoniae	0	0	0	0			0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+		0	+

Примітка:

MSSA – метициліночутливий стафілокок

MRSA – метицилінорезистентний стафілокок

+ - висока чутливість

± - помірна чутливість

□ - дані відсутні

S - синергізм у комбінації з пеніцилінами.

Спектр дії визначає можливість застосування відповідного антибіотика відносно збудника захворювання (таблиця 3).

Таблиця 3.

Найбільше клінічно значимі мікроби-мішені для антимікробних препаратів [33]

Антимікробний препарат	Мікроб — збудник захворювання
Бензилпеніцилін (феноксиметил-пеніцилін):	<i>Staphylococcus aureus</i> (пен.*-), <i>S. epidermidis</i> (пен.-), <i>Streptococcus A, B, C, Peptococcus, Peptostreptococcus, S.pneumoniae, Neisseria meningitidis, N. gonorrhoeae, Clostridium sp., Listeria monocytogenes, Prevotella melaninogenicus</i>
Оксацилін	<i>S. aureus</i> (пен.+), <i>S. epidermidis</i> (пен.+)
Азлоцилін Піперацилін	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Ампіцилін Амоксицилін	<i>E. coli, Salmonella sp.</i> (кром. <i>S.typhi</i>), <i>Proteus mirabilis, Haemophilus influenzae, L. monocytogenes, Enterococcus sp.</i>
Цефазолін Цефалотин	<i>S. aureus</i> (пен.+), <i>S. epidermidis</i> (пен.+), <i>E. coli, Klebsiella pneumoniae, P. mirabilis</i>
Цефотаксим Цефтріаксон	<i>E. coli, K. pneumoniae, Proteus vulgaris, Providencia stuarti, Serratia marcescens, Borrelia burgdorferi</i>
Цефтазидим	<i>P. aeruginosa</i>
Амікацин Гентаміцин	<i>E. coli, Enterobacter aerogenes, S. marcescens, Acinetobacter sp., P. stuarti, P. aeruginosa</i>
Тетрациклін Доксициклін	<i>Vibrio cholerae, Brucella, Chlamydia sp., Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia, Ureaplasma urealyticum</i>
Ванкоміцин	«Метицилінрезистентні» стафілококи, <i>Clostridium difficile, Enterococcus sp.</i>
Метронідазол	<i>Bacteroides fragilis, Bacteroides sp., C.difficile</i>
Кліндаміцин	<i>B. fragilis, Bacteroides sp.</i>
Еритроміцин	<i>Corynebacterium diphtheriae, Bordetella pertussis, Haemophilus ducreyi, Legionella pneumophila, M. pneumoniae, Chlamydia sp.</i>
Лінезолід	«Метицилінрезистентні» стафілококи. Ванкоміцинрезистентні ентерококи
Рифампіцин	Мікобактерії. <i>M. tuberculosis</i>
Ципрофлоксацин Офлоксацин	<i>E. coli, E. aerogenes, K. pneumoniae, Proteus sp., P. stuarti, S. marcescens, Salmonella sp., Shigella sp., C. jejuni, H. influenzae, P. aeruginosa</i>
Іміпенем Меропенем	<i>S. aureus, ентеробактерії, P. aeruginosa, Bacteroides sp., P. melaninogenicus</i>

Примітка: пен. - пеніциліназа.

Одночасно із застосуванням антибіотиків завжди необхідно мати на увазі можливість виникнення суперінфекції, можливого її збудника (таблиця 4) і необхідність адекватної терапевтичної відповіді на виникаючі загрози.

Таблиця 4.

Суперінфекція як ускладнення антибіотикотерапії [33]

Клінічна форма	Збудник
Ентероколіт	<i>S. aureus</i>
Псевдомембранозний коліт	<i>C. difficile</i>
Коліт	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. vulgaris</i> <i>K. pneumoniae</i>
Трахеїт, трахеобронхіт	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>
Пієлоцистит, цистит	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. vulgaris</i>
Кандидоз різноманітної локалізації (органи дихання, сечовидільні шляхи, кишечник і ін.)	<i>C. albicans</i> , рідше інші види дріжджоподібних грибів
Генералізована інфекція (ускладнення локального процесу)	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>C. albicans</i>

5. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУП АНТИБІОТИКІВ [19, 43, 47]

Пеніциліни.

Особливості групи:

- Тип дії бактерицидний (стрептокок, менінгокок, гонокок, дифтерія, сибірка, спірохети і ін.).
- Токсичність незначна.
- Добра усмоктуваність.
- Велика широта терапевтичної дії.
- Дешевизна і доступність.
- Перехресна алергія між пеніцилінами і частково цефалоспоринами.

Залежно від методу отримання та спектру протимікробної дії препарати пеніцилінів поділяються на групи:

I. Природні (біосинтетичні) пеніциліни (бензилпеніцилін – пеніцилін G, феноксиметилпеніцилін – пеніцилін V, новокаїнова сіль бензилпеніциліну – бензилпеніцилін прокаїн, біцилін-1 – бензатин бензилпеніцилін, біцилін-3, біцилін-5).

II. Напівсинтетичні пеніциліни:

- 1) антистафілококові пеніциліназорезистентні пеніциліни – ізоксазолілпеніциліни (оксацилін, клоксацилін, диклоксацилін, метицилін);
- 2) розширеного спектру – амінопеніциліни (ампіцилін, амоксицилін та ін.);
- 3) антипсевдомонадні – карбоксіпеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін);
- 4) антипсевдомонадні – уреїдопеніциліни (мезлоцилін, азлоцилін, піперацилін);
- 5) амідінопеніциліни (мецилінам – амідіноцилін та його похідні).

III. Комбіновані з інгібіторами бета-лактамаз – «захищені» пеніциліни (амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам).

Молекула всіх пеніцилінів містить бета-лактамне та тiazолідинове кільце, що має аміногрупу (R-NH-). Шляхом зміни радикалів (R-) були створені напівсинтетичні пеніциліни, резистентні до бета-лактамаз, кислотостійкі, активні до грамнегативних мікроорганізмів. В основі антимікробної дії всіх бета-лактамних антибіотиків та пеніцилінів зокрема лежить здатність пригнічувати ферменти транспептидази (вони отримали назву пеніцилінзв'язуючих білків – ПЗБ), які здійснюють один з етапів синтезу пептидоглікану – основного компонента клітинної стінки мікроорганізмів. Порухення її синтезу призводить до того, що бактерії неспроможні протистояти осмотичному градієнту між клітинами і зовнішнім середовищем, внаслідок чого вони розбухають і руйнуються. Таким чином, пеніциліни проявляють свою бактерицидну дію лише на мікроорганізми, які розмножуються, оскільки саме в них відбувається побудова нових клітинних стінок.

Напівсинтетичні пеніциліни – амінопеніциліни належать до антибіотиків широкого спектру дії. На відміну від інших пеніцилінів вони активні відносно грамнегативних бактерій: ентерококів, кишкової палички, сальмонел, шигел, індолнегативних штамів протею, гемофільної палички. Менше активні щодо стрептококів та пневмококів. Активність щодо грампозитивної флори, спірохетів та анаеробів сильніша від оксациліну, але слабкіша від бензилпеніциліну. Амінопеніциліни руйнуються мікроорганізмами, що продукують лактамази. Природною стійкістю до амінопеніцилінів володіють синьогнійна паличка та індолпозитивні штами протея.

На сьогоднішній день найчастіше в клінічній практиці застосовується амоксицилін. Амоксицилін – кислотостійкий препарат. Добре всмоктується при прийомі всередину. Зв'язок з білками плазми низький (10-30%). При парантеральному введенні добре проникає в тканини. Руйнується пеніциліназою мікроорганізмів. Легко проникає через плаценту, причому в крові плоду його концентрація відповідає концентрації в крові матері. Виділяється в незмінному вигляді з сечею у високих концентраціях. Прийом амоксициліну не залежить від прийому їжі, біодоступність 70-80%. Лікарська форма амоксициліну у вигляді флемоксин солютаба забезпечує біодоступність до 90%, мінімальний контакт зі слизовою ШКТ, не викликає диспепсичних розладів та дисбіозу. Є оптимальним засобом при лікуванні інфекцій дихальної та сечовидільної системи, інфекції ЛОР-органів, деяких кишкових інфекцій (сальмонельоз).

Бета-лактамне кільце розщеплюється бета-лактамазами (ферментами, які виробляються мікроорганізмами) з утворенням неактивної пеніцилінової кислоти.

До інгібіторів бета-лактамаз належать клавуланова кислота, сульбактам, тазобактам та ін.

Клавуланова кислота пригнічує активність бета-лактамаз багатьох мікроорганізмів: гемофільної та кишкової паличок, протея, клебсіел (*K.pneumoniae*), золотистих та епідермальних стафілококів, деяких бактероїдів, гонококів, легіонел, але не діє або інгібує дуже слабо бета-лактамази представників родин *Pseudomonadaceae*, більшості *Enterobacteriaceae*, в тому числі

роду *Citrobacter*. Клавуланова кислота добре всмоктується із шлунково-кишкового тракту, максимальна концентрація в крові спостерігається через годину після прийому, слабо проникає через гематоенцефалітичний бар'єр.

Аугментин (амоксиклав) – комбінований препарат, який містить амоксицилін й клавуланат калію. Його призначають при лікуванні отитів, синуситів, інфекцій нижніх дихальних шляхів, шкіри, м'яких тканин, сечовивідних шляхів, органів малого таза, при остеомієлітах, септицемії, перитонітах. Застосовують усередину і внутрішньовенно (не можна змішувати в одному шприці з аміноглікозидами, оскільки відбувається інактивація останніх).

Сульбактам – сульфон пеніциланової кислоти, який використовують у комбінації з ампіциліном, що підвищує ефективність останнього. Комплексний препарат – уназин (для внутрішньовенного введення), сультаміцилін (для застосування всередину). Додавання сульбактаму суттєво підвищує антибактеріальну активність ампіциліну проти протеїв, клебсієл пневмонії, ентеробактерів, стафілококів (золотистого та епідермального), стрептококів (*S. viridans*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*).

Тиментин – комбінація тикарциліну з клавулановою кислотою, активний відносно більшості грампозитивних, грамнегативних і анаеробних мікроорганізмів. Активність відносно *P. aeruginosa* зростає при комбінації тиментину з аміноглікозидами.

Можливі ускладнення антибіотикотерапії пеніцилінами і їх взаємодія з іншими лікарськими засобами в плані несумісності представлені в таблицях 5, 6.

Таблиця 5.

Ускладнення терапії при застосуванні пеніцилінів

Препарат	Побічна дія
Бензилпеніцилін	Кропив'янка, лихоманка, артралгії, ангіоневротичний набряк, поліморфна еритема, ексфолюативний дерматит, анафілактичний шок, стоматит, глосит, суперінфекція, судоми при швидкому внутрішньовенному введенні, можливі

	гемолітична анемія, лейкопенія, нефропатія з альбумінурією та гематурією, дисбактеріоз.
Оксациліну натрієва сіль	Алергічні реакції (кропив'янка, дерматит, свербіж шкіри, анафілактичний шок), дисбактеріоз.
Ампіцилін	Шкірний свербіж, кропив'янка, висипка, анафілактичні реакції, глосит, стоматит, нудота, блювання, ентероколіт, діарея, псевдомембранозний коліт, підвищення активності печінкових трансаміназ, анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура, еозинофілія, лейкопенія, агранулоцитоз, дисбактеріоз.
Амоксицилін	Кропив'янка, еритема, набряк Квінке, риніт, кон'юктивіт, лихоманка, біль у суглобах, еозинофілія, анафілактичний шок, суперінфекція, нудота, блювання, еритема.
Ампіокс	Нудота, блювання, діарея, алергічні реакції, дисбактеріоз.
Ампіцилін– оксацилін	Шкірна висипка, кропив'янка, набряк Квінке, анафілактичний шок, болючість в місцях ін'єкцій, флебіти, перифлебіти, дисбактеріоз
Ампіцилін / сульбактам	Шкірна висипка, кропив'янка, анафілактичний шок, болючість та флебіт в місцях ін'єкцій, нудота, блювання, анемія, тромбоцитопенія, еозинофілія, підвищення активності печінкових трансаміназ, дисбактеріоз
Амоксицилін / клавуланова кислота	Кропив'янка, еритема, синдром Стивенса-Джонса, ексфоліативний дерматит, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, діарея, псевдомембранозний коліт, нудота, блювання, кандидоз, холестатична жовтяниця, гепатит
Тикарцилін / клавуланова кислота	Шкірний висип, свербіння, кропив'янка, анафілактичні реакції, синдром Стівена-Джонсона, нудота, блювання, діарея, псевдомембранозний коліт, жовтяниця, гіпокаліємія, судоми, тромбоцитопенія, лейкопенія, кровотеча, еозинофілія, зниження рівня гемоглобіну

Феноксиметил-пеніцилін	Алергічні реакції (шкірна висипка, свербіж, кропив'янка, еозинофілія, артралгія, аонгіоневротичний набряк, анафілактичний шок), головний біль, тромбоцитопенія, геморагії, порушення функції ЦНС, реакція Яриша-Герксгеймера при лікуванні сифілісу
Бензатин-бензилпеніцилін	Алергічні реакції (кропив'янка, лихоманка, еозинофілія, набряк Квінке, анафілактичний шок), анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, порушення коагуляції, реакція Яриша-Герксгеймера (при лікуванні сифілісу)

Застереження!

- ✓ Пеніциліни несумісні з макролідами, адреналіном, g-глобуліном, глюкозою, калію йодидом, вітамінами С, Р, К, В1, В12, антикоагулянтами, індометацином, фенілбутазолом, саліцилатами, стрептоміцином, левоміцетином.
- ✓ Розчини бензилпеніциліну натрієвої та калієвої солі, тиментину не змішують в одному шприці з іншими препаратами. Піперацилін несумісний з гідрокарбонатом натрію та аміноглікозидами.
- ✓ Слід уникати одночасного призначення бактерицидних і бактеріостатичних антибіотиків.
- ✓ Амоксиклав, тиментин інактивують аміноглікозидні антибіотики.
- ✓ Не можна змішувати в одному шприці карбеніцилін з аміноглікозидними антибіотиками (інактивація).

Таблиця 6.

Взаємодія пеніцилінів з іншими лікарськими засобами

Препарати	Несумісні комбінації
Бензилпеніцилін	Не змішувати в одному шприці з іншими ін'єкційними розчинами; не призначати одночасно з нестероїдними

	протизапальними засобами (особливо з індометацином, фенілбутазоном, саліцилатами, бутадіоном), не змішувати з натрійвмісними розчинами
Оксациліну натрієва сіль	Не змішувати в одному шприці з іншими ін'єкційними розчинами
Ампіцилін	Не змішувати в одному шприці з іншими ін'єкційними розчинами; одночасне застосування з алопуринолом підвищує вірогідність появи алергічної висипки; при одночасному застосуванні підсилюється ефект антикоагулянтів та антибіотиків – аміноглікозидів; знижується ефективність оральних контрацептивів
Амоксицилін	Одночасне застосування з алопуринолом підвищує вірогідність виникнення алергічної висипки; амоксицилін знижує ефективність пероральних контрацептивів; одночасне застосування з антацидами призводить до зменшення абсорбції антибіотика; не призначати одночасно з бактеріостатичними засобами
Ампіцилін– оксацилін	Недопустимо змішувати розчин препарату з іншими лікарськими засобами
Ампіцилін сульбактам	Не змішувати в одному шприці з аміноглікозидними антибіотиками, тетрациклінами, амфотерицином, кліндаміцина фосфатом, лінкоміцина гідрохлоридом, метронідазолом, поліміксина В сульфатом. Несумісний в комбінації з ацетилцистеїном, хлорпромазина гідрохлоридом, допаміна гідрохлоридом, гепарином, гідралазином, гідрокортизоном, метоклопрамідом, натрію бікарбонатом, прохлорперазина мезилатом та едисилатом, 5% розчином глюкози (рН 2,7), розчинами декстрана, розчинами вітамінів групи В в комплексі з вітаміном С, окислювачами, солями

	важких металів, солями кальцію. Пробенецид зменшує ниркову екскрецію ампіцилін-сульбактама. Ампіцилін підвищує ефект кумаринових антикоагулянтів. Ампіцилін підвищує ризик появи алергічної висипки при одночасному застосуванні з алопуринолом. Ампіцилін знижує ефективність пероральних контрацептивів
Амоксицилін / клавуланова кислота	Не змішувати з препаратами крові, іншими рідинами, що містять білок або його гідролізати, а також з жировими емульсіями для внутрішньовенного введення; не змішувати з розчинами антибіотиків аміноглікозидів
Тикарцилін / клавуланова кислота	Не призначати з пробенецидом
Феноксиметил- пеніцилін	Натрію гідрокарбонат зменшує всмоктуваність, застосування з сульфаніламидами та бактеріостатичними антибіотиками взаємно зменшує антибактеріальний ефект, знижується ефективність гормональних контрацептивів. Пробенецид, фенілбутазон, саліцилати та індометацин сповільнюють екскрецію нирками феноксиметилпеніциліна
Бензатин бензилпеніцилін	Не змішувати в одному шприці з іншими ін'єкційними розчинами. Не рекомендується застосовувати одночасно з нестероїдними протизапальними засобами

Цефалоспорини.

Цефалоспорини – це ряд природних і напівсинтетичних антибіотиків, які є біциклічними сполуками, що складаються з бета-лактамного і дигідротіазинового кілець, які утворюють 7-аміноцефалоспоринову кислоту – спільне ядро молекули всіх цефалоспоринів.

Особливості групи:

- Бета -лактамні антибіотики.

- Бактерицидні (пригнічують біосинтез клітинних мембран бактерій).
- Низька токсичність.
- Спектр дії залежить від генерації (покоління). Не діють на ентерококи, лістерії і метицилінрезистентний стафілокок (MRSA).

Власна антимікробна активність природних цефалоспоринів (цефалоспорин-С) низька, проте приєднання різних радикалів в положенні 7 та в положенні 3 різко посилює їхню біологічну активність до бета-лактамаз. В основі хімічної будови лежить 7 - аміноцефалоспоринова кислота. Механізм дії: руйнування синтезу пептидоглікану – структурної основи клітинної стінки бактерій – за рахунок ацетилювання транспептидаз. Більшість препаратів групи цефалоспоринів є кислотолабільними чи погано всмоктуються у кишечнику тому застосовуються парентерально.

Цефалоспорини легко проникають в різні тканини та середовища організму (легені, органи малого тазу, перикард, очеревину, плевру, синовіальні оболонки). Велике значення має здатність ряду цефалоспоринів (цефтріаксон, цефуроксим, цефтазидим, цефотаксим) проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Більшість цефалоспоринів виводяться нирками: при цьому в сечі створюються концентрації препаратів, які у багато разів перевищують мінімальні пригнічуючі концентрації для більшості актуальних збудників інфекцій сечовивідних шляхів. Однак, при зниженні клубочкової фільтрації необхідна відповідна корекція дози, що вводитьися. Винятком є цефтріаксон і цефоперазон, які екскретуються переважно жовчю.

Найпоширеніший розподіл цефалоспоринів залежно від спектру дії та часу впровадження у медичну практику на I, II, III і IV покоління (генерації). В окрему групу виділяють цефалоспорини, які можна призначати всередину (таблиця 7).

Таблиця 7.

Класифікація цефалоспоринів (С.В. Яковлев, 1999; зі змінами)

1. Цефалоспорины I генерації – парентеральні: цефазолін, цефалірин, цефрадин, цефалоридин; для вживання всередину: цефалексин, цефадроксил,

Шлях введення	Покоління цефалоспоринових антибіотиків			
	I	II	III	IV
Ін'єкційний	<p>Цефазолін</p> <p>Цефрадин</p> <p>Цефалексин</p> <p>Цефадроксил</p> <p>Цефалоридин</p> <p>Цефалотин</p> <p>Цефалірин</p> <p>Цефтезол</p> <p>Цефацетрил</p> <p>Цефазедон</p> <p>Цефазалфур</p> <p>Цефпрозил</p>	<p>Цефамандол</p> <p>Цефокситин</p> <p>Цефуроксим</p> <p>Цефотетан</p> <p>Цефоранід</p> <p>Цефметазол</p> <p>Цефотіам</p> <p>Цефоніцид</p> <p>Цефроксадин</p> <p>Цефмінокс</p> <p>Цефузонам</p> <p>Цефтетрам</p>	<p>Цефотаксим</p> <p>Цефтріаксон</p> <p>Цефоперазон</p> <p>Цефтазидим</p> <p>Цефтизоксим</p> <p>Цефменоксим</p> <p>Цефлузидин</p> <p>Латамоксеф</p> <p>Цефіксим</p> <p>Цефподоксим</p> <p>Цефетамет</p> <p>Цефодизим</p> <p>Цефпірамід</p> <p>Цефтибутен</p> <p>Цефдинір</p> <p>Лоракарбеф</p>	<p>Цефпіром</p> <p>Цефепім</p> <p>Цефклідин</p> <p>Цефквіном</p> <p>Цефозопран</p> <p>Цефозеліз</p> <p>Цефлупренам</p>
Всередину	<p>Цефалексин</p> <p>Цефадроксил</p> <p>Цефрадин</p>	<p>Цефуроксим аксетил</p> <p>Цефаклор</p>	<p>Цефіксим</p> <p>Цефтибутен</p> <p>Цефетамет</p> <p>Цефподоксим</p>	-

цефрадин.

2. Цефалоспорины II покоління – парентеральні: цефамандол, цефметазол, цефокситин, цефоніцид, цефотетан, цефуроксим; для вживання всередину: лоракарбеф, цефаклор, цефпрозил, цефуроксим аксетил.

3. Цефалоспорины III покоління – активніші відносно грамнегативних бактерій і стійкіші до бета-лактамаз. Однак, як і всі інші цефалоспорины, не діють на MRSA і ентерококи, мають низьку антианаеробну активність, руйнуються бета-

лактамазами розширеного спектру. Парентеральні: цефоперазон (цефобід), цефотаксим, цефсулодин, цефтазидим, цефтизоксим, цефтріаксон, цефодизим; для вживання всередину: цефетаметпивоксил, цефіксим, цефподоксим, цефтибутен.

Бета-лактамазозахищені цефалоспорини: цефотаксим/сульбактам, цефоперазон/сульбактам (сульперазон), цефтріаксон/сульбактам (сульбактомакс).

4. Цефалоспорини IV покоління. Широкий спектр дії, активність відносно псевдомонад, стійкість до бета-лактамаз. Порівняно з цефалоспоринами III покоління активніші проти грамположитивних коків (але не діють на MRSA і ентерококи), грамнегативних бактерій родини Enterobacteriaceae і проти *P. aeruginosa* (включаючи деякі штами, резистентні до цефтазидиму). За активністю схожі з карбапенемами. Парентеральні: цефепім, цефпіром. Інші цефалоспорини IV покоління: цефклідин, цефквінон, цефозопран, цефозеліз, цефлупренам.

5. Цефтобіпрол та цефтаролін позиціонуються розробниками як цефалоспорини за спектром 4 покоління з додатковою активністю відносно MRSA (meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*) и PNSP (penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*).

6. Цефтолозан розроблений з активністю щодо стійких штамів неферментуючих грамнегативних бактерій та родини Enterobacteriaceae.

На сучасному етапі мова йде про цефалоспорини 5 (цефтаролін, цефтобіпрол) і 6 (цефтолозан) поколінь. Цефтобіпрол та цефтаролін позиціонуються розробниками як цефалоспорини за спектром 4 покоління з додатковою активністю відносно MRSA (meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*) и PNSP (penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*). Цефтолозан розроблений з активністю щодо стійких штамів неферментуючих грамнегативних бактерій та родини Enterobacteriaceae.

Цефалоспорини різних поколінь за спектром антимікробної дії представлені в таблиці 8.

Таблиця 8.

Антимікробний спектр цефалоспоринів (С.В. Яковлев, 1999, 2001)

Покоління цефалоспоринів	Активність відносно		Стійкість до бета-лактамаз	
	грампозитив- них бактерій	грамнегатив- них бактерій	стафілококів	грамнегатив- них бактерій
I	+++	+ / –	++	–
II	++	+	++	+ / –
III	+	+++	+	+
IV	++	+++	++	++

При використанні цефалоспоринів необхідно враховувати можливі ускладнення від їх застосування (таблиця 9).

Таблиця 9.

Ускладнення терапії при застосуванні цефалоспоринів

Препарати	Побічна дія
Цефалексин	Нудота, біль в ділянці живота, порушення функції нирок, інколи – діарея. Можливі алергічні реакції, оборотна нейтропенія, дисбактеріоз
Цефазолін	Нудота, блювання, алергічні реакції, підвищення рівня трансаміназ, порушення функції нирок, коліт, дисбактеріоз, перифлебіти при внутрішньовенному застосуванні
Цефуроксим	Алергічні реакції (шкірна висипка, свербіж, кропив'янка, лихоманка, інтерстиціальний нефрит, анафілактичний шок), а також поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. Можливі псевдомембранозний коліт, зворотне підвищення трансаміназ та білірубіну, гематотоксичні реакції (зниження рівня гемоглобіну, еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, позитивна реакція Кумбса, гемолітична анемія)
Цефаклор	Нудота, блювання, діарея, підвищення рівня трансаміназ, псевдомембранозний коліт, гепатит, алергічні реакції. Запаморочення, головний біль, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія

Цефіксим	Алергічні реакції, гематотоксичні реакції, диспепсія, псевдомембранозний коліт, підвищення рівня трансаміназ, зворотна енцефалопатія (у хворих на ниркову недостатність), суперінфекція, місцеві реакції (біль)
Цефтазидим	Алергічні реакції, нудота, блювання, біль у животі, діарея, псевдомембранозний коліт, головний біль, запаморочення, парестезії, судоми, дисбактеріоз, підвищення рівня трансаміназ, позитивний тест Кумбса, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, лімфоцитоз
Цефтріаксон	Алергічні реакції, діарея, нудота, блювання, стоматит, глосит, гематологічні порушення, головний біль, запаморочення, накопичення солі цефтріаксону кальцію в жовчному міхурі, порушення функції нирок, підвищення рівня трансаміназ та концентрації креатиніна у сироватці крові, порушення згортання крові, місцеві реакції (болючість, флебіт)
Цефоперазон	Алергічні реакції, діарея, оборотна нейтропенія, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, гіпопротромбінемія, підвищення рівня трансаміназ, місцеві реакції (болючість, флебіт)
Цефепім	Алергічні реакції, діарея, нудота, блювання, закріп, біль в ділянці живота, диспепсія, підвищення рівня трансаміназ, білірубіну, рівня азоту сечовини та/або креатиніну. Можливі гематотоксичні реакції, порушення функції печірки та нирок, судоми, головний біль, запаморочення, безсоння, парестезії, занепокоєність, сплутаність свідомості, кашель, біль у горлі, задишка, біль у грудях, тахікардія, астенія, пітливість, вагініт, периферичні набряки, біль у спині
Цефамандол	Псевдомембранозний коліт, нудота, блювання, транзиторний гепатит, холестаза, анафілактичні реакції, макулопапульозна висипка, кропив'янка, еозинофілія, тромбоцитопенія,

	лейкопенія, транзиторне підвищення рівня АсАТ, АлАТ, ЛФ, зниження кліренсу креатиніну при порушенні функції нирок, транзиторне підвищення рівня азоту сечовини та креатиніну у плазмі крові, місцево – біль, флебіт
Цефокситин	Нудота, блювання, сухість у роті, анорексія, діарея, шкірно-алергічні реакції, артеріальна гіпотензія, псевдомембранозний коліт, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, транзиторне підвищення рівня трансаміназ, порушення функції нирок
Цефтибутен	Нудота, блювання, гастрит, діарея, головний біль, біль в животі, дзвін у вухах, інколи – діарея тяжкого перебігу, викликана <i>Clostridium difficile</i>

Застереження!

- ✓ Цефалоспорини I і II покоління не діють на синьогнійну паличку.
- ✓ Цефалоспорини II-IV поколінь мають постантибіотичний ефект.
- ✓ Розчини цефотаксиму, цефтріаксону, цефалотину, цефалоридину несумісні з розчинами інших антибіотиків в одному шприці.
- ✓ Цефазолін, цефуроксим, цефтріаксон, цефпірамід, цефепім не можна застосовувати одночасно з «петлевими» діуретиками, етанолом.
- ✓ Цефтазидим, цефтріаксон, цефозидим, цефепім не комбінувати з амфотерицином В, флуконазолом, циклоспорином, ванкоміцином, поліміксином В.
- ✓ Цефалоспорини з аміноглікозидами фізично несумісні.

Взаємодія препаратів цефалоспоринового ряду з іншими лікарськими засобами представлена в таблиці 10.

Таблиця 10

Взаємодія цефалоспоринів з іншими лікарськими засобами

Препарат	Несумісні комбінації
----------	----------------------

Цефазолін	Розчин цефазоліна не можна змішувати в одному шприці з іншими антибіотиками; не застосовувати одночасно з антикоагулянтами та сильними діуретиками (фуросемід, етакринова кислота), пробенецид знижує ниркову екскрецію цефазоліну
Цефуроксим	При одночасному застосуванні з аміноглікозидами, фуросемідом, етакриновою кислотою, колістином, поліміксином підвищується ризик нефротоксичності; при одночасному застосуванні з еритроміцином знижується ефективність обох антибіотиків; при застосуванні з фенілбутазоном або пробенецидом знижується нирковий кліренс цефуроксиму. Цефуроксим несумісний в одному шприці з аміноглікозидами
Цефаклор	Підсилює дію непрямих антикоагулянтів
Цефотаксим	Несумісний з іншими антибіотиками в одному шприці
Цефтазидим	Несумісний в одному шприці з аміноглікозидами; при одночасному застосуванні з аміноглікозидами, фуросемідом, етакриновою кислотою підвищується нефротоксичність
Цефтріаксон	Несумісний з розчинами, що містять кальцій. Несумісний з амсакрином, ванкоміцином, флуконазолом та аміноглікозидами. Цефтріаксон та хлорамфонікол знижують антибактеріальний ефект один одного
Цефоперазон	Несумісний в одному шприці з аміноглікозидами
Цефепім	Несумісний в одному шприці з метронідозолом, ванкоміцином, гентаміцином, тобраміцином, нетилміцином. Ото- та нефротоксичність підсилюється при одночасному застосуванні з аміноглікозидами, фуросемідом, етакриновою кислотою
Цефамандол	Не змішувати з аміноглікозидами (інактивація); несумісний хімічно з метронідазолом, не можна змішувати в одному шприці з іншими препаратами; підвищує нефротоксичність діуретиків та

	антибіотиків; знижує рівень протромбіну, тому несумісний з антикоагулянтами (пероральними) та тромболітичними препаратами, підвищує токсичність алкоголю; пробенецид, саліцилати, індометацин сповільнюють ниркову екскрецію цефамандолу
Цефокситин	Несумісний з іншими антибіотиками в одному шприці

Монобактами.

Особливості групи:

- Механізм дії: пригнічення синтезу компонентів бактерійної стінки.
- Володіють потужним бактерицидним ефектом проти аеробної грамнегативної мікрофлори, зокрема *P. aeruginosa*, сальмонел, шигел, *H. influenzae*, гоно- та менінгококів, і високою стійкістю до дії бета-лактамаз.
- Це резервні антибіотики для лікування тяжких внутрішньолікарняних інфекцій.

Особливість структури молекули антибіотиків класу монобактамів полягає в тому, що в її основі лежить просте бета-лактамне кільце, яке, на відміну від пеніцилінів і цефалоспоринів, не з'єднане з тiazолідиновим чи дигідротіазиним кільцем. У положенні 1 монобактамного кільця є сульфогрупа, яка посилює антимікробну активність. Амінотіазоліновий оксимний боковий ланцюг в положенні 3 і метильна група в положенні 4 забезпечують специфічність антимікробної дії (в основному активність по відношенню до грамнегативних мікроорганізмів) і стійкість до бета-лактаз.

Азтреонам активний відносно великої кількості грамнегативних бактерій, у тому числі кишкової палички, клебсієл, протей та синьогнійної палички. Але до нього резистентні практично всі стафілококи, пневмококи, *S. faecalis*, *S. pyogenes*, бактероїди та інші анаероби. Відносно грамнегативних бактерій ефективність азтреонаму ідентична ефективності цефалоспоринів III покоління. Із шлунково-кишкового тракту всмоктується близько 20 % препарату. Добре проникає в усі тканини. Виводиться в основному з сечею у незміненому вигляді.

Використовується при сепсисі, інфекції сечовивідних шляхів, м'яких тканин, менінгіті. Побічна дія (висипка, нудота, діарея, еозинофілія) спостерігається рідко. Дисбактеріоз кишечника менше виражений, ніж при лікуванні цефалоспоринами III покоління.

Куромонам значно активніший за азтреонам. Є препаратом вибору при септичних станах.

Застереження!

- ✓ Монобактами мають постантибіотичний ефект, зменшують явища ендотоксикозу.
- ✓ При комбінованому застосуванні монобактамів і пеніцилінів, цефалоспоринів, аміноглікозидів, кліндаміцину або метронідазолу досягається ефект сумації або синергізму.
- ✓ Розчини монобактамів не можна змішувати з розчинами інших антибіотиків і препаратами, що містять пробенецид. При поєднанні монобактамів з фуросемідом і пробенецидом підвищується концентрація азтреонаму в крові та ризик побічних ефектів.
- ✓ Не використовувати при печінковій недостатності, у вагітних і новонароджених.

Карбапенеми (тіснаміцини) – меропенем, ертапенем, паніпенем, іміпенем/циластатин.

Іміпенем. Механізм дії препарату, як і інших бета-лактамних антибіотиків, полягає у його зв'язуванні з ферментами, які відповідають за синтез клітинної стінки (пеніцилінзв'язуючими білками – ПЗБ). Іміпенем – єдиний бета-лактамний антибіотик, який зв'язується з усіма ПЗБ, особливо інтенсивно з ПЗБ 2.

На сьогоднішній день іміпенем є одним з антибіотиків із найбільш широким спектром дії, який включає більшість аеробних і анаеробних грампозитивних і грамнегативних бактерій, у тому числі більшу частину видів, що продукують бета-лактамази. Стійкі до іміпенему деякі резистентні до метициліну штами *S. aureus*, окремі штами стрептококів групи D (*E. faecium*), *Corynebacterium spp.*,

Mycobacterium spp., *Flavobacterium* spp., *C. difficile*, *Chlamydia* spp., *Mycoplasmas* spp. Незважаючи на те, що іміпенем не належить до антисиньогнійних препаратів, до нього чутливі близько 80 % штамів синьогнійної палички.

Важливе значення має постантибіотичний ефект (ПАЕ) іміпенему відносно грамнегативних бактерій, який полягає в тому, що при зникненні деяких антибіотиків з крові або тканин бактерії, які залишилися життєздатними, ще протягом декількох годин не здатні до розмноження. Якщо всі інші бета-лактамі антибіотики мають ПАЕ лише проти грампозитивних бактерій, іміпенем має постантибіотичний ефект відносно *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *K. pneumoniae*. Малі розміри молекули іміпенему, а також те, що вона має одночасно позитивно і негативно заряджені ділянки, зумовлює її надзвичайно швидку проникність у клітину. Метаболізується антибіотик у клітинах епітелію ниркових каналців за участю ферменту дегідропептидази, яка гальмує його виділення у сечу (саме це зумовлює нефротоксичність препарату при застосуванні великих доз). У клініці іміпенем використовують у комбінації (1:1) з циластатином – речовиною, яка не має антибактеріальної активності, але інгібує згадану дипептидазу, при цьому гальмується біотрансформація і нефротоксичність іміпенему і прискорюється його виведення з сечею. Комплексний препарат називається тіенам, прімаксин. Застосовують внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

Показаннями до застосування іміпенему є монотерапія септицемії, нейтропенічної лихоманки, ендокардиту, внутрішньочеревної, респіраторної, сечостатевої, гінекологічної інфекцій, інфекцій шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів.

В цілому іміпенем добре переноситься хворими. Побічні ефекти зустрічаються в 0,1-3 % випадків, явища дисбактеріозу – у 16 % хворих. Введення препарату в м'яз рідше супроводжується ускладненнями, ніж введення у вену.

Меропенем має подібну до іміпенема антибактеріальну активність, хоча більш ефективний відносно представників родини *Enterobacteriaceae*. Оскільки

меропенем не гідролізується нирковою дегідропептидазою, його не треба комбінувати з циластатином.

Можливі ускладнення при застосуванні карбапенемів представлені в таблиці 11.

Таблиця 11.

Ускладнення терапії при застосуванні карбапенемів

Препарат	Побічна дія
Іміпенем/ циластатин	Місцеві реакції, болючість, еритема, інфільтрат, тромбофлебіт. Алергічні реакції: висипка, свербіж, кропив'янка, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, ексфоліативний дерматит, лихоманка, анафілактичні реакції. Нудота, блювання, діарея, плями на зубах, коліт. Гематотоксичність: еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, включно агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, зниження рівня гемоглобіну, збільшення протромбінового часу, позитивний тест Кумбса. Помірне підвищення рівня трансаміназ, білірубіну, ЛФ, гепатит. Олігурія/анурія, поліурія, ГНН. Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, азоту, сечовини, зміна кольору сечі. Міоклонія, психічні порушення, парестезії, галюцинації, сплутаність свідомості, епілептичні припадки. Зниження слуху, зміна смакового сприйняття.
Меропенем	Висипка, кропив'янка, свербіж, біль в животі, нудота, блювання, діарея, зворотна тромбоцитемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, позитивна проба Кумбса, зворотне підвищення рівня білірубіну та активності трансаміназ, ЛФ та ЛДГ в сироватці крові, головний біль, парестезії, кандидоз порожнини рота та статевих органів.

Місцеві реакції: тромбофлебіт, болючість, запалення.
--

Застереження!

- ✓ Карбапенеми мають постантибіотичний ефект, зменшують явища ендотоксикозу. При поєднанні імпенему з іншими бета-лактамними антибіотиками та аміноглікозидами спостерігається антагонізм. Усі карбапенеми несумісні з гепарином.
- ✓ Резистентність до карбапенемів обумовлена наявністю карбапенемаз, які нині стрімко розповсюджуються з Індії та Пакистану. У зв'язку з цим проходить клінічні випробування новий інгібітор карбапенемаз – NXL104.

Несумісність при взаємодії карбапенемів з іншими лікарськими засобами представлена в таблиці 12.

Таблиця 12

Взаємодія карбапенемів з іншими лікарськими засобами

Препарат	Несумісні комбінації
Імпенем/циластатин	При одночасному застосуванні з ганцикловіром можливі генералізовані судоми. Несумісний з лактатами (солями молочної кислоти)
Меропенем	Пробепецид підвищує концентрацію меропенема у крові, одночасне їх застосування не рекомендоване

Макроліди та азаліди.

Зростання ролі макролідів у наш час зумовлене збільшенням питомої ваги інфекцій, що викликаються внутрішньоклітинно розміщеними збудниками. Макроліди являють собою клас антибіотиків широкого спектру, основу хімічної структури яких становить макроциклічне лактонне кільце.

Особливості групи:

- Механізм дії: інгібіція протеосинтезу в бактерійній клітині. Макроліди I покоління (еритроміцин і олеандоміцин) діють бактеріостатично. На зміну їм прийшли препарати нового покоління (азитроміцин, диритроміцин,

джозаміцин, кларитроміцин, мідекаміцин, рокситроміцин, спіраміцин). У низьких дозах вони діють бактеріостатично, а у високих – бактерицидно; мають ширший спектр дії.

■ Низька токсичність.

■ Важливою особливістю макролідів є їх здатність пригнічувати розвиток фагоцитованих мікроорганізмів. Тому ці препарати створюють високі концентрації у вогнищі запалення, їм властивий постантибіотичний ефект. Макроліди II та III покоління накопичуються в нейтрофілах й макрофагах і разом з ними транспортуються у вогнища запалення.

Однак, до макролідів (як і до бета-лактамів) стійкі близько 60 % штамів бактерій. Тому монотерапія макролідами в Європі обмежена.

Залежно від способу отримання макроліди поділяються на такі групи:

I. Природні сполуки: еритроміцин, олеандоміцин, спіраміцин, джозаміцин (йозаміцин), мідекаміцин.

II. Напівсинтетичні сполуки: рокситроміцин, кларитроміцин, флуритроміцин, диритроміцин, міокаміцин, рокітаміцин.

Окремо виділяють групу азалідів, представником якої є азитроміцин, що відрізняється від макролідів за фармакокінетичними параметрами та спектром протимікробної активності.

Препарати групи макролідів проявляють бактеріостатичну дію, зумовлену зв'язуванням з рибосомами і попередженням доступу комплексу транспортна РНК-амінокислота до комплексу інформаційна РНК-рибосоми, в результаті чого гальмується синтез білків. На деякі мікроорганізми у підвищеній концентрації макроліди діють бактерицидно.

Спектр антибактеріальної дії макролідів охоплює стафілококи, стрептококи, гонококи, анаеробні коки, ентеробактерії, штами *Pseudomonas*, *H. influenzae*, внутрішньоклітинно розміщені збудники (штами *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Bordetella*, *M. pneumoniae*), збудники, що звичайно стійкі до більшості антибіотиків (*P. carinii*, *T. gondii*, *M. avium complex*). Азитроміцин, крім

того, проявляє значну активність відносно *Acinetobacter*, *Pasteurella*, істотніше, ніж макроліди, впливає на *H. influenzae*.

Еритроміцин частково абсорбується зі шлунково-кишкового тракту, руйнується кислотою шлункового соку (для попередження таблетки покривають оболонкою). Нові макроліди повніше всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту за рахунок більшої кислотостійкості. Макроліди швидко і повно розподіляються по тканинах (через ГЕБ не проникають навіть при менінгіті), повільно з них елімінуються, здатні накопичуватись у них і тривалий час зберігати ефективні концентрації. Співвідношення концентрацій препаратів у тканинах і крові становить: для еритроміцину – (5-10):1, азитроміцину – (100-500):1. Велике значення має здатність макролідів й азалідів (за допомогою активного транспорту) проникати всередину фагоцитуючих клітин, створюючи в них концентрації, які у 13-20 разів перевищують концентрації антибіотиків у позаклітинній рідині. Це сприяє знищенню внутрішньоклітинно розміщених золотистих стафілококів, легіонел, хламідій, лістерій. Антибіотики, які не проникають у поліморфноядерні лейкоцити або легеневі макрофаги, не здатні цього зробити, і через деякий час мікроорганізми, що збереглися у фагоцитах, знову потрапляють у кров і тканини, що призводить до рецидиву захворювань. Серед відомих антибіотиків лише макроліди, тетрацикліни і фторхінолони пригнічують розвиток фагоцитованих мікроорганізмів.

Активна концентрація препаратів у тканинах після припинення прийому антибіотиків зберігається протягом 10-18 годин (для еритроміцину), 2-3 дні (для спіраміцину), 3-4 дні (для азитроміцину).

Макроліди частково метаболізуються у печінці, в основному ж виводяться із жовчю і сечею у незміненому вигляді, створюючи в них високі концентрації. Характерна ентерогепатична циркуляція.

Еритроміцин та олеандоміцин індукують мікросомальні ферменти печінки, що прискорює їх власний метаболізм з утворенням сполук, які інактивують цитохром Р-450. Це порушує біотрансформацію інших ліків, які призначають

одночасно з макролідами (теофіліну, алкалоїдів маткових ріжків, бромокриптину, карбамазепіну та ін.).

Показання до застосування макролідів та азалідів: інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів (гострі бронхіти, загострення хронічного бронхіту, позалікарняна пневмонія); ЛОР-інфекції (отит, тонзиліт, синусити, фарингіти); гінекологічні інфекції; інфекції шкіри та м'яких тканин (піодермія, фурункули, ранова інфекція та ін.), що викликані чутливими до цих антибіотиків збудниками.

Макроліди є засобами вибору при мікоплазмовій та хламідійній пневмоніях. Вони є препаратами 1 ряду (у комбінації з рифампіцином) у лікуванні хворих на легіонельоз (хвороба легіонерів). Лікування при дифтерії (у тому числі при носійстві) і кашлюку слід починати з еритроміцину або тетрацикліну. Кларитроміцин і азитроміцин використовуються як антихелікобактерні засоби при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки. При гастроентеритах, викликаних кампілобактеріями, макроліди сприяють зникненню мікроорганізмів у випорожненнях, хоча не завжди скорочують тривалість клінічної симптоматики.

Напівсинтетичні макроліди ефективні при негонококових інфекціях сечостатевої системи, азитроміцин – при гонорейі, черевному тифі. Сучасні макроліди, в зв'язку з пролонгованою дією, можна застосовувати 2 рази на добу при меншій тривалості курсу терапії. Курс лікування азитроміцином може становити 1-3-5 днів, залежно від нозологічної форми. Навіть при пневмонії азитроміцин можна використовувати 3-5 днів завдяки високій концентрації антибіотика в альвеолярних макрофагах та його вивільненню звідти протягом 72-96 год після припинення лікування.

Макроліди й азаліди – одні з найменш токсичних препаратів. Разом із тим, вони можуть викликати диспепсичні розлади – нудоту, блювання, діарею. Нові макроліди мінімально впливають на колонізаційну резистентність, не викликають різкого дисбактеріозу, що спостерігається при лікуванні іншими антибіотиками.

Макроліди можуть спричинити холестаза і навіть холестатичну жовтяницю (еритроміцин, олеандоміцин). При прийомі макролідів більше ніж 10 днів

можливий розвиток холестатичного гепатиту. Ураження печінки найчастіше зустрічається при застосуванні еритроміцину.

Призначення разом з еритроміцином, олеандоміцином теофіліну, алкалоїдів маткових ріжків, бромокриптину, карбамазепіну гальмує метаболізм останніх, що може призвести до токсичних проявів – порушення діяльності серцево-судинної системи, центральної нервової системи, явищ ерготизму (з некрозом кінцівок).

Субінгібіторні концентрації еритроміцину сприяють продукції бета-лактамаз і розвитку резистентності мікроорганізмів не лише до нього самого, але й до інших макролідів та лінкозамідів. Ця резистентність пов'язана з активністю плазмід у стафілококів та стрептококів і може передаватися від одного виду до іншого. Опосередкована плазмідами резистентність до еритроміцину і кліндаміцину може бути передана бактеріодам (*B. fragilis*) та клостридіям (*C. difficile*). Тому макроліди, еритроміцин зокрема, повинні застосовуватись у дозах, які забезпечують створення ефективних концентрацій антибіотика в рідинах і тканинах організму.

Макроліди у комбінації з іншими антимікробними препаратами

- Орністат – комплекс з 3 препаратів для лікування хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, асоційованих з *H. pylori*: кларитроміцину, орнідазолу і рабепразолу натрію (інгібітор протонної помпи шлунку).
- Сафлаб-Кіт – комплекс з 4 засобів: антибіотика азитроміцину, протигрибкового флуконазолу, протитрихомонадного секнідазолу і молочнокислих бактерій *Lactobacillus sporogenes*. Використовується при піхвових інфекціях, одночасно спричинених грампозитивними бактеріями, грибами роду *Candida*, хламідіями, трихомонадами.
- Кетоліди (телітроміцин) є новим підкласом напівсинтетичних макролідів. Високо активні проти різних збудників інфекцій дихальних шляхів, включаючи полірезистентні штами *S. pneumoniae*, інших грампозитивних коків і *H. influenzae*. Не пройшли клінічних випробувань.

- Стрептограміни (хінупристин/дальфопристин (синерцид) і віргініаміцин). Спектр дії включає більшість грампозитивних патогенів, зокрема *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *E. faecalis* (на *E. faecium* не діють); грамнегативні збудники: *H. influenzae*, *M. catarrhalis* та ін. Впливають на мікроорганізми, які мають набуту резистентність до інших антибіотиків (стафілококи і стрептококи, стійкі до макролідів, метицилінорезистентні стафілококи, ванкоміцинорезистентні ентерококи, пеніцилінорезистентні стрептококи групи «viridans»).
- Пристінаміцини (пристінаміцин) активні відносно стрепто- і стафілококів, диплококів, коринібактерій, кластридій, хламідій, уреоплазм, легіонел. Вони можуть бути застосовані для профілактики ендокардиту за наявності у хворих алергії до бета-лактамних антибіотиків

Застереження!

- ✓ При комбінації з препаратами, що метаболізуються системою цитохрому P450 (карбамазепін, циклоспорин, амінофілін, астемізол, препарати ріжків), може зростати їх концентрація у сироватці і, відповідно, посилюватись токсичний ефект.
- ✓ Макроліди й азаліди не варто комбінувати з пеніцилінами, цефалоспоринами, лінкозамідами, хлорамфеніколом.
- ✓ Синергізм – з фторхінолонами, тетрациклінами (виняток – еритроміцин), аміноглікозидами, рифампіцином, стрептоміцином, сульфаніламидами.
- ✓ Пристінаміцини пригнічують метаболізм цефалоспоринів, пролонгуючи їх дію.

Лінкозаміди.

Особливості групи:

- Механізм дії: інгібіція синтезу білка в бактерійній клітині.
- Спектр активності вузький – діють на грампозитивні аеробні й анаеробні бактерії, включаючи внутрішньоклітинні збудники *Mycoplasma spp.*

(лінкоміцин), а кліндаміцин (далацин Ц) – ще й на грамнегативні анаероби, хламідії, малярійних плазмодіїв, токсоплазм.

- Тип дії – бактеріостатичний. Здатні накопичуватися в кістковій і хрящовій тканині.

До препаратів з групи лінкозамідів належать лінкоміцин і кліндаміцин (хлороване похідне лінкоміцину). Діють бактеріостатично – інгібують синтез білків мікробної клітини шляхом зв'язування 50S субодиниць рибосом, гальмування включення транспортної РНК до комплексів рибосома-іРНК. Під дією цих антибіотиків полегшується фагоцитоз і внутрішньоклітинне знищення бактерій, зменшується продукція бактеріальних ендотоксинів, чим попереджується ендотоксичний шок.

Спектр дії включає грампозитивні мікроорганізми, у тому числі стафілококи, гемолітичні стрептококи групи А (кліндаміцин у 5-8 разів активніший, ніж лінкоміцин); анаеробні мікроорганізми (у тому числі ті, що продукують бета-лактамази), зокрема різні бактероїди, анаеробні коки, фузобактерії. Малоєфективні проти ентеробактерій, менінгококів, гонококів, гемофільних паличок.

Обидва антибіотики на 50 % всмоктуються із шлунково-кишкового тракту, добре проникають у всі рідини і тканини організму, у тому числі в кісткову, через гематоенцефалітичний бар'єр не проникають. Застосовують препарати здебільшого внутрішньовенно (повільно, краще краплинно), при цьому бактеріостатична концентрація антибіотика в крові (як і після внутрішнього вживання) зберігається протягом 5-6 годин.

Лінкозаміди показані при процесах, спричинених анаеробними мікроорганізмами, які часто бувають збудниками госпітальних (внутрішньолікарняних) інфекцій. У цих випадках препарати використовують у комбінаціях з іншими антибактеріальними засобами. Вони показані при анаеробних інфекціях, викликаних пеніцилінорезистентними мікроорганізмами, при ородентальному сепсисі, аспіраційній пневмонії і абсцесах легень; при внутрішньоабдомінальному сепсисі та інфекційних захворюваннях жіночої

статевої сфери (які не передаються статевим шляхом і звичайно викликаються анаеробними мікроорганізмами, стійкими до пеніциліну); у таких випадках антибіотики звичайно комбінують з аміноглікозидами; при інфекціях кісток і суглобів.

Побічна дія лінкозамідів є досить серйозною. Спостерігаються нудота, блювання, біль у животі, пронос, рідко – псевдомембранозний коліт; порушення функції печінки, жовтяниця; транзиторні лейко-, нейтро-, тромбоцитопенія; при швидкому внутрішньовенному введенні можливий нервово-м'язовий блок з ослабленням і зупинкою дихання, розлади функції серцево-судинної системи. Допомога у такому випадку полягає у внутрішньовенному введенні антихолінестеразних засобів і препаратів кальцію.

Застереження!

- ✓ Синергізм з цефтазидимом, примахіном, телітроміцином або кетолідами, азтреонамом, аміноглікозидами, фторхінолонами, рифампіцином.
- ✓ Не бажано поєднувати з макролідами та хлорамфеніколом, тому що вони мають подібні механізми антибактерійної активності.
- ✓ Лінкоміцин несумісний з ампіциліном, карбеніциліном, цефалотином, цефалоридином і канаміцином.
- ✓ Кліндаміцин проявляє антагонізм з еритроміцином.

Тетрацикліни.

Особливості групи:

- Механізм дії: пригнічення білкового синтезу бактерій.
- Тип дії бактеріостатичний.
- Спектр дії широкий.
- Резистентність деяких грампозитивних коків до цих препаратів досягає 50-70 %, особливо при госпітальних інфекціях.

Тетрацикліни використовують у клініці понад 50 років. Проте вони не втратили свого значення, хоча в останні роки спостерігаються випадки множинної резистентності мікрофлори до цих препаратів (зумовлена їх багаторічним

безперервним застосуванням та використанням у ветеринарії як ветеринарних препаратів і харчових добавок). Структурною основою тетрациклінів є чотири шестичленні кільця.

Препарати тетрациклінового ряду поділяють на дві групи:

1. Природні – біосинтетичні: окситетрациклін, тетрациклін.
2. Напівсинтетичні – доксициклін (вібраміцин), метациклін (рондоміцин), міноциклін.

Усі тетрацикліни мають бактеріостатичну дію. Вони гальмують зв'язування аміноацил-тРНК з А-місцем рибосоми на 30S рибосомній субодиниці (інгібітори елонгації поліпептидного ланцюга), внаслідок чого гальмується білковий синтез.

Спектр дії тетрациклінів широкий: активні відносно більшості грампозитивних і грамнегативних бактерій, рикетсій, легіонел, мікоплазм, хламідій. Не впливають на більшість штамів протей та синьогнійної палички, на гриби.

При застосуванні всередину тетрацикліни швидко всмоктуються: доксициклін на 90 %. Кращі умови для всмоктування – при прийомі натще, всмоктування доксицикліну після їди знижується на 20 %, тетрацикліну – на 50%. Дво- і тривалентні катіони (кальцій, алюміній, залізо), молоко і молочні продукти знижують всмоктування тетрациклінів.

Внаслідок своєї ліпофільності тетрацикліни добре проникають у різні тканини і рідини організму. Їх концентрація в легенях, скелетних і гладких м'язах різних органів, тканині простати становить 50-70 % від концентрації в крові, у плевральному, перитонеальному, синовіальному ексудатах, рідині перикарда, в нирковій тканині – 100 %, у лікворі – 10 % (при менінгіті – до 15-25 %). Добре проникають через плацентарний бар'єр, створюючи у тканинах плода концентрації, що становлять 25-50 % концентрації у крові матері. Рівні доксицикліну у тканині печінки, жовчного міхура і жовчних ходів у 8-10 разів перевищують сироваткові, в ендометрії, тканині яєчника – у 2-2,5 раза.

При парентеральному введенні препаратів із сечею екскретується 60-70% тетрацикліну і окситетрацикліну і 35-40 % доксицикліну. Частково екскретуються

з жовчю, створюючи у ній концентрації, які у 10-20 разів перевищують рівень у крові. Доксицикліну властива ентерогепатична циркуляція.

Тетрацикліни мають здатність накопичуватись у мікробних клітинах, причому внутрішньоклітинна їх концентрація може в 10-100 разів перевищувати концентрацію у зовнішньому середовищі.

Гліцилцикліни (тігециклін) структурно подібні до тетрациклінів, однак менш токсичні. Пригнічують трансляцію білка бактерій. Спектр дії широкий. Тип дії переважно бактеріостатичний.

Можлива токсичність тетрациклінів: ентеротоксичність, диспепсія, ерозії стравоходу, гепатотоксичність, нефротоксичність, дисбактеріоз і суперінфекція, дисколорація (зміна кольору) зубів у дітей, дефекти емалі, підвищення внутрішньочерепного тиску при тривалому вживанні, фотодерматит, алергічні реакції, порушення білкового обміну. Застосування цих препаратів при вагітності супроводжується в 17 % випадків загибеллю матері й у 58 % загибеллю плоду. Часта перехресна стійкість до них мікроорганізмів.

Застереження!

- ✓ Тетрацикліни категорично протипоказані при вагітності і в педіатричній практиці у дітей раннього віку. Їх не застосовують одночасно з макролідами, стрептоміцином, пеніциліном, молочними продуктами, антацидами, препаратами заліза, кальцію, магнію (утворюються нерозчинні хелатні сполуки), циклоспорином, вітаміном С, антикоагулянтами, препаратами, що містять дигідровані алкалоїди ріжків.
- ✓ Тігециклін несумісний з амфотерицином В, діазепамом і омепразолом.
- ✓ Синергізм з бактерицидними антибіотиками – аміноглікозидами, лінкозамідами.

Аміноглікозиди

Особливості групи:

- Механізм дії: зв'язуються з рибосомами, що приводить до незворотного пригнічення протеосинтезу.

- Спектр дії широкий: бактерицидні до багатьох грамнегативних і деяких грампозитивних бактерій. Мають постантибіотичний ефект.
- В останні десятиліття вони застосовуються усе рідше: їх активність порівняно невисока, резистентні штами дуже поширені, а за токсичністю вони лише трохи «поступаються» тетрациклінам. Частота побічних ефектів досягає 40 %. До 80 % глухонімих у ранньому дитинстві лікувалися аміноглікозидами або отримували їх на етапі внутрішньоутробного розвитку.
- Практично не всмоктуються в травному каналі. Порівняно з бета-лактамами і фторхінолонами гірше проходять через різні тканинні бар'єри.

Залежно від часу їх впровадження у клінічну практику аміноглікозиди прийнято поділяти на:

I. Аміноглікозиди I покоління: стрептоміцин, неоміцин, мономіцин, канаміцин;

II. Аміноглікозиди II покоління: гентаміцин (гараміцин), тобраміцин, сизоміцин;

III. Аміноглікозиди III покоління: амікацин.

Механізм дії: впливаючи на рибосоми мікроорганізмів, сприяють утворенню аномальних білків, що незворотно інгібує життєдіяльність клітин. Пригнічують в основному грамнегативні бактерії (кишкову паличку, сальмонели, клебсієли, особливо *K. pneumoniae*), стафілококи, які резистентні до інших антибіотиків. До аміноглікозидів помірно чутливі стрептококи, пневмококи, гонококи, менінгококи. Більшість грампозитивних бактерій і анаеробна мікрофлора стійкі до аміноглікозидів. Гентаміцин, сизоміцин, тобраміцин, амікацин, нетилміцин здатні пригнічувати і синьогнійну паличку, особливо у поєднанні з цефалоспоринами III покоління.

Аміноглікозиди погано всмоктуються з шлунково-кишкового тракту (всмоктування може різко зростати при запальних процесах у кишечнику). Добре всмоктуються при нанесенні на пошкоджену шкіру. Аміноглікозиди вводять внутрішньовенно (краплинно), рідше внутрішньом'язово, для впливу на

мікрофлору кишечника – усередину. У плазмі крові аміноглікозиди на 15-20 % зв'язані з білками. Концентрація їх у плазмі крові після введення однакової дози може значно коливатися – від незначної до токсичної величини (бажано контролювати їх рівень у крові). У синовіальній та асцитичній рідинах концентрація аміноглікозидів дорівнює плазмовій, у багатьох тканинах становить 30-50 % від рівня в крові. Через гематоенцефалітичний бар'єр проникають погано, навіть при менінгіті. Для досягнення ефекту при цьому захворюванні амікацин, гентаміцин, тобраміцин іноді вводять ендоліумбально. Виводяться у незміненому вигляді через нирки шляхом клубочкової фільтрації, створюючи високу концентрацію у сечі.

Застосовують аміноглікозиди при інфекціях, що викликані грамнегативними бактеріями (септицемія, абдомінальний сепсис, сепсис органів малого тазу); при цьому гентаміцин, амікацин, нетилміцин є препаратами вибору; тобраміцином краще лікувати хворих з інфекціями, спричиненими синьогнійною паличкою; амікацин слід залишити для лікування інфекцій, причиною яких є стійкі до гентаміцину мікроорганізми. Препарати також показані при бактеріальному ендокардиті, який викликаний ентерококами, стрептококами або стафілококами; при інфекціях сечовивідних шляхів, для емпіричної терапії бактеріальних інфекцій з важким перебігом.

Тривалість терапії аміноглікозидами не повинна перевищувати 7 днів.

Побічний вплив аміноглікозидів доволі серйозний (таблиця 13). Для них характерна ототоксична дія: незворотне порушення структури і функції волоскових клітин та еферентних волокон у внутрішньому вусі з розвитком часткової або повної втрати слуху. Механізм: аміноглікозиди інтенсивно зв'язуються з фосфоінозитами клітинних мембран структур внутрішнього вуха. Виникнення цього ускладнення залежить від дози антибіотика, вмісту в крові (ототоксична концентрація в ній для амікацину, канаміцину становить 35-40 мкг/мл, гентаміцину і тобраміцину – понад 10-12 мкг/мл), наявності отиту, менінгіту, травм черепа, тривалості лікування (більше 7-10 днів). У процесі лікування аміноглікозидами і ще протягом 2-3 тижнів після його припинення не

можна застосовувати препарати, що також мають ототоксичну дію (інші аміноглікозиди, фуросемід, кислоти етакринову).

Нефротоксична дія проявляється внаслідок накопичення аміноглікозидів у кірковій речовині нирок. При цьому антибіотики зв'язуються з фосфоінозидами клітинних мембран у проксимальних канальцях і клубочках, пригнічують функцію ряду ферментів (Na^+ , K^+ -АТФ-ази, простагландинсинтетази, дихальних ферментів мітохондрій та ін.); це проявляється порушенням функції нирок: знижуються процеси фільтрації і секреції, з'являється протеїнурія, порушується концентраційна здатність. Факторами ризику розвитку цього ускладнення є низький артеріальний тиск, дегідратація, гіпокаліємія, одночасне або попереднє призначення петльових діуретиків (фуросеміду й кислоти етакринової), інших нефротоксичних речовин (цефалоспоринів, ванкоміцину, амфотерицину В).

Таблиця 13.

Порівняння токсичності аміноглікозидів (І.Г. Березняков, 2002)

Антибіотик	Відносна вираженість	
	ототоксичності	нефротоксичності
Стрептоміцин	+++	+
Неоміцин	+++	+++
Канаміцин	++	++
Гентаміцин	++	++
Тобраміцин	++	++
Нетилміцин	+	+
Амікацин	++	+

Примітки: “+” – ризик мінімальний; “++” – ризик помірний; “+++” – ризик значний.

Нейротоксичність аміноглікозидів пов'язана із здатністю порушувати синаптичну передачу імпульсів (за рахунок гальмування вивільнення Ca^{2+} і ацетилхоліну з пресинаптичних закінчень), що проявляється пригніченням

скорочення дихальної мускулатури і навіть зупинкою дихання, особливо в осіб, що отримували міорелаксанти, або при міастенії.

Інші побічні ефекти: висипка, підвищення температури тіла, зміни з боку крові (лейкопенія, гемолітична анемія), геморагії (антагонізм відносно фактора V згортання крові).

Застереження!

- ✓ Синергічними є такі комбінації аміноглікозидів: з окремими бета-лактамними антибіотиками, антианаеробними препаратами.
- ✓ Аміноглікозиди не можна поєднувати між собою та з іншими ото- і нефротоксичними препаратами.

Несумісні:

- ✓ стрептоміцин – з курареподібними препаратами, глюкозою, вітаміном В1, тіосульфатом натрію, карбеніциліном, еритроміцином;
- ✓ неоміцин і нетилміцин – з пеніциліном, поліміксинами, міорелаксантами;
- ✓ гентаміцин – з пеніциліном, ампіциліном, амфотерицином В, вітаміном В2, фенобарбіталом, преднізолоном, дифеніном, димедролом, гепарином;
- ✓ амікацин – з пеніцилінами, цефалоспоринами, тетрациклінами, еритроміцином, карбеніциліном, вітамінами групи В і С, амфотерицином, гепарином, калію хлоридом, «петлевими» діуретиками;
- ✓ тобраміцин – з фуросемідом та етакриновою кислотою;
- ✓ канаміцин – з «петлевими» діуретиками, етакриновою кислотою, міорелаксантами, анестетиками. Однак він потенціює антибактерійну дію пеніцилінів, цефалоспоринів, фторхінолонів.
- ✓ За ступенем зростання токсичності аміноглікозиди можна розмістити так: сизоміцин < нетилміцин < гентаміцин < тобраміцин < амікацин < неоміцин < стрептоміцин < мономіцин < канаміцин.
- ✓ Пневмококи стійкі до аміноглікозидів, тому помилкою є їх застосування при позалікарняній пневмонії.

Хлорамфеніколи.

Представниками цієї групи антибіотиків є хлорамфенікол (левоміцетин) та синтоміцин.

Левоміцетин діє на синтез білка у мікробних клітинах, пригнічуючи фермент, який сприяє елонгації поліпептидного ланцюга на рибосомі. Має бактеріостатичну активність відносно більшості мікроорганізмів. На деякі бактерії діє бактерицидно.

Активний відносно грампозитивних (стафіло- і стрептококів) і грамнегативних коків (гонококів, менінгококів), багатьох бактерій (кишкової і гемофільної паличок, сальмонели, шигели, клебсієли, серації, ієрсинії, протею), рикетсій, спірохет, хламідій. Проявляє активність відносно штамів збудників, стійких до пеніциліну, стрептоміцину, сульфаніламідів.

Біодоступність левоміцетину при застосуванні всередину більша, ніж при парентеральному введенні його ефірів, зокрема левоміцетину сукцинату. Легко проникає у рідини і тканини організму. У плевральній, перитонеальній та синовіальній рідинах він міститься в концентраціях 30-50 % від сироваткової, у лікворі – 50-90 %. Метаболізується у печінці шляхом відновлення і глюкуронізації. Частково вільний (активний) левоміцетин виділяється через нирки (5-15 %).

Показаннями до застосування левоміцетину є черевний тиф, паратиф, дизентерія, бруцельоз, туляремія, кашлюк, висипний тиф та інші рикетсіози, трахома, пневмонія, менінгіт, сепсис, остеомієліт та інші бактеріальні інфекції, викликані чутливими до препарату мікроорганізмами.

Побічна дія: проявляє токсичний вплив на систему крові. Може розвинути гіпохромна анемія в зв'язку з пригніченням синтезу гему (через 3-5 днів після початку лікування левоміцетином). Вона супроводжується ретикулоцитопенією, зниженням рівня гемоглобіну і підвищенням концентрації заліза у сироватці крові. Нерідко виникають нейтропенія, тромбоцитопенія (на 10-14 день лікування). Можлива фатальна апластична анемія, яка у більшості хворих призводить до смерті (частота виникнення цього ускладнення становить 1:24000-1:40000), розвивається відразу або через декілька тижнів (місяців) після припинення

прийому антибіотика (частіше через 2-5 тижнів). Вважають, що це ускладнення пов'язане з генетичними особливостями метаболізму левоміцетину (утворюються токсичні метаболіти, що пошкоджують кістковий мозок). При недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів може розвинутих інтенсивний гемоліз.

Великі дози левоміцетину у новонароджених, особливо недоношених, іноді в дітей старшого віку, можуть викликати «сірий синдром плода» (синдром «сірого колапсу»): метаболічний ацидоз, здуття живота, пронос, гіпотонія, гіпотермія, респіраторний дистрес, сіре забарвлення шкіри. Смерть, яка є наслідком важких порушень гемодинаміки, настає через 24-48 годин у 40-60 % таких дітей.

Призначення левоміцетину провокує розвиток дисбактеріозу, суперінфекції, псевдомембранозного коліту, токсичного гепатиту. Великі дози препарату можуть спричинити психомоторні розлади, сплутаність свідомості, зорові й слухові галюцинації, зниження гостроти зору і слуху.

Недопустиме неконтрольоване застосування левоміцетину, призначення його при легких формах інфекційних процесів та з профілактичною метою.

Синтоміцин за спектром антимікробної дії не відрізняється від левоміцетину. Препарат застосовують винятково зовнішньо у вигляді лініментів та інших лікарських форм при гнійничкових ураженнях шкіри, гнійних ранах, опіках, виразках тощо.

Глікопептидні антибіотики.

Особливості групи:

- Механізм дії: інгібіція синтезу пептидоглікану клітинної стінки бактерійної клітини.
- Тип дії - бактерицидний.
 - пригнічення синтезу пептидоглікану, який є структурним компонентом клітинної стінки бактерій. На ентерококи, коагулазонегативні стафілококи, деякі стрептококи глікопептиди діють бактериостатично, на інші мікроорганізми – бактерицидно.

- Спектр дії вузький: активність тільки на грампозитивні бактерії.

До глікопептидних антибіотиків належать ванкоміцин, тейкопланін, далбаванцин.

Одна з найцінніших властивостей антибіотиків цієї групи – висока активність відносно збудників (стафілококів, ентерококів, пневмококів, менінгококів, коринебактерій) з множинною лікарською резистентністю, і найголовніше – відносно метицилінорезистентних штамів стафілококів.

Ванкоміцин добре проникає у тканини і рідини, частково – в ліквор. Вводять внутрішньовенно краплинно (протягом 1 години) 2-3 рази на добу.

Застосовують при ентероколітах, викликаних стафілококами або клостридіями (псевдомембранозний коліт); важких інфекціях, спричинених стафілококами з множинною резистентністю до антибіотиків; важких стафілококових інфекціях в осіб з алергією до пеніцилінів та цефалоспоринів; стрептококовому ендокардиті при алергії до бензилпеніциліну (у цьому випадку ванкоміцин слід комбінувати з аміноглікозидом).

Побічні ефекти: ототоксичність, нефротоксичність, флебіт, синдром «червоної людини» при швидкому введенні, гіпотензія, гарячка, висипання, свербіння шкіри, нудота, діарея, бронхоспазм, запаморочення, біль голови, нейтропенія. Глікопептиди підвищують ризик грибкової суперінфекції.

Застереження! Глікопептиди не можна комбінувати з аміноглікозидами, поліміксинами, амфотерицином В, фуросемідом, етакриновою кислотою, аби уникнути посилення нейротоксичності та нефротоксичності. Несумісні з пеніцилінами та глюкокортикостероїдами.

Поліпептидні антибіотики.

Особливості групи:

- Механізм дії бактерицидний: пошкодження цитоплазматичної мембрани бактерій.
- Вузький спектр дії: грамнегативні бактерії, крім *Proteus spp.* Основне клінічне значення має активність поліміксинів стосовно *P. aeruginosa* та

бактерій кишкової групи (*E. coli*, сальмонели, шигели, клебсієли та ін.). До них нечутливі усі види *Proteus* (відмінна ознака), серації, стрептококи, стафілококи, ентерококи, анаероби. З травного каналу не всмоктуються, діють у просвіті кишок.

- Можлива токсичність: нефро-, нейротоксичні, нейром'язова блокада, гематотоксичні (але тільки при парентеральному введенні).

Застосовують поліміксин В сульфат при сепсисі, менінгіті, пневмонії, інфекціях сечових шляхів та інших інфекціях, викликаних *P. aeruginosa*. При інфекціях, спричинених іншими грамнегативними мікроорганізмами (кишкова паличка, *Enterobacter* та ін.), препарат призначають лише у випадку стійкості збудника до менш токсичних препаратів. Іноді його застосовують при інфекціях шлунково-кишкового тракту, викликаних чутливими до них мікроорганізмами (сальмонели, шигели та ін.).

Поліміксину М сульфат використовують зовнішньо та всередину. Місцеве призначення препарату (у вигляді розчину або лініменту) проводять при гнійних ранах, інфікованих опіках, виразках, пролежнях, запальних процесах очей та вух, абсцесах тощо, спричинених *P. aeruginosa* та іншою грамнегативною мікрофлорою. Поліміксину М сульфат призначають при колітах, ентероколітах, гастроентеритах, викликаних чутливою мікрофлорою, при підготовці хворого до операції на шлунково-кишковому тракті. Парентерально препарат не використовують.

Препарати проявляють нефро- і нейротоксичну дію, особливо при порушенні видільної функції нирок, зрідка спостерігаються алергічні реакції, при парентеральному введенні – блокада нервово-м'язової провідності; при внутрішньовенному введенні можливі флебіти. Навіть при місцевому і внутрішньому призначенні препаратів необхідно стежити за функцією нирок.

Граміцидин активний відносно стрептококів, стафілококів, пневмококів, збудників анаеробної інфекції та інших мікроорганізмів. Використовують лише місцево для промивання, зрошення гнійних ран, пролежнів, виразок, при остеомієліті, пораненнях суглобів, емпіємі плеври, ускладненому апендициті,

флегмонах, карбункулах, фурункулах та ін. Для лікування ран, опіків, а також як місцевий контрацептивний засіб інколи використовують грамїцидинову пасту.

Застереження! Поліміксини не можна поєднувати з нефротоксичними препаратами (аміноглікозидами, амфотерицином В та ін.), а також з міорелаксантами. Доцільно комбінувати разом з антибіотиками, активними до грам-позитивних мікроорганізмів. Грамїцидин володіє сильною сперматоцидною дією.

Циклічні ліпопептиди

Особливості групи:

- Механізм дії: бактерицидний за рахунок швидкої деполаризації бактерійної мембрани, зумовленої виходом калію. На відміну від бета-лактамних антибіотиків, бактерицидна дія не пов'язана з руйнацією бактерій.
- Циклічні ліпопептиди (даптоміцин) є альтернативою глікопептидам при лікуванні грам-позитивних ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин, а також пацієнтів з ендокардитом і бактеріємією, зумовленими *S. aureus*. Біодоступність близька до 100 %.
- Можливі побічні ефекти: грибкові суперінфекції, анемія, еозинофілія, тромбоцитоз, диспепсії, головний біль, реакції у місці введення, міалгії, рідко – гепато- і нефротоксичність.

Застереження! Антагонізму між даптоміцином та іншими антибіотиками немає. Відзначається синергізм при комбінуванні даптоміцину з рифампіцином, ампіциліном, гентаміцином. Легеневий сурфактант суттєво знижує активність даптоміцину, у зв'язку з чим він не застосовується для лікування пневмонії. Несумісний з глюкозою.

Фторхінолони.

Особливості групи:

- Це не «класичні» антибіотики, а синтетичні антибактерійні сполуки – похідні хіноліну і нафтиридину.

- Механізм дії: порушення синтезу ДНК бактерій шляхом інгібіції топоізомераз.
- Тип дії бактерицидний.
- Фторхінолони добре проникають в тканини. Для них характерне створення високих протимікробних концентрацій у слизових оболонках носоглотки (105-360 % від концентрації в сироватці крові), мигдаликах (до 500 %), легенях (до 1000 %), дещо слабше проникають у плевральну порожнину (82-93 %).
- Побічні ефекти: можливі реакції з боку травного каналу, тендиніт, алергічні реакції, васкуліт, нефрит, флебіт, лейкопенія.

Є відповідні покоління хінолонів:

Хінолони I покоління, нефторовані хінолони (уроантисептики) – налідиксова кислота (невіграмон, неграм), піпемідова кислота (пімідель).

Фторхінолони II покоління (грамнегативно-активні, «класичні» фторхінолони). До них малочутлива більшість стрептококів (у т.ч. пневмокок), ентерококи, хламідії, мікоплазми, зовсім нечутливі спірохети, лістерії й більшість анаеробів. Препарати – ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин, еноксацин, ломефлоксацин, флероксацин.

Фторхінолони III покоління («респіраторні» фторхінолони) володіють вищою активністю стосовно пневмококів (включаючи пеніцилінорезистентні) й атипівих збудників (хламідії, мікоплазми). Препарати – левофлоксацин, гатифлоксацин, грепафлоксацин.

Фторхінолони IV покоління («респіраторні й антианаеробні» фторхінолони. За антипневмококовою активністю та дією на атипівих збудників перевершують хінолони попередніх поколінь. Високоактивні проти неспорутворювальних анаеробів (*B. fragilis* та ін.), що дає потенційну можливість застосовувати їх при інтраабдомінальних і тазових інфекціях у вигляді монотерапії. Препарати – моксифлоксацин, геміфлоксацин, ситафлоксацин, руфлоксацин.

Фторхінолони у комбінації з іншими антимікробними препаратами

- Тифлокс (офлоксацин + орнідазол – активний відносно *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, а також деяких анаеробів).
- Цифран (ципрофлоксацин + тинідазол – активний відносно облигатних анаеробів, у т.ч. *Helicobacter pylori*, а також найпростіших – *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* і *Giardia lamblia*).

Перші фторхінолони були впроваджені у клінічну практику на початку 80-х років ХХ ст.

Усі фторхінолони мають високий ступінь проникнення у мікробну клітину, де вибірково пригнічують активність одного з життєво важливих ферментів мікробної клітини – ДНК-гірази (топоізомерази II типу). При цьому порушується зворотна суперспіралізація ниток ДНК після розриву і в подальшому – зшивання та відновлення структури ДНК для реплікації. Не виключено, що нові хінолони ще й зв'язуються з ДНК, що підвищує їх антимікробну активність.

Фторхінолони проявляють постантибіотичний ефект, офлоксацин і ципрофлоксацин – в найбільшій мірі.

Спектр дії фторхінолонів широкий. Найбільшу активність вони проявляють на грамнегативні бактерії, головним чином *Enterobacteriaceae*, відносно яких їх активність прирівнюється до цефалоспоринів III-IV поколінь. Високу чутливість до фторхінолонів мають гоно- і менінгококи, інші грамнегативні збудники – *Campylobacter jejuni*, *M. catarrhalis*, *Legionella* spp, *H. influenzae*, у тому числі штамми, які продукують бета-лактамази. Найвищу активність відносно грамнегативних збудників мають ципрофлоксацин і офлоксацин. Синьогнійна паличка помірно чутлива до фторхінолонів, найбільше – до ципрофлоксацину. Активність препаратів першого покоління, порівняно з другим, відносно грампозитивної флори, насамперед пневмококів, проявляється у меншій мірі. Фторхінолони другого покоління мають високу антипневмококову активність, у зв'язку з чим їх називають «антипневмококовими» фторхінолонами. Деякі препарати II покоління (тровафлоксацин, моксифлоксацин, клінафлоксацин) активні відносно анаеробів і метицилінорезистентних штамів стафілококів.

Ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин активні відносно різних типів мікобактерій.

Фторхінолони накопичуються у макрофагах і нейтрофілах у концентраціях, які у 4-8 разів перевищують концентрацію у позаклітинній рідині, викликають значний внутрішньоклітинний антибактеріальний ефект, підвищують фагоцитарну і бактеріолітичну активність нейтрофілів.

Швидко всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту, максимальна концентрація у сироватці крові спостерігається через 1-2 год (для спарфлоксацину – через 3,5-5 годин). Добре проникають у рідини і тканини організму (пов'язано з невисоким ступенем іонізації їх молекул), створюючи ефективні концентрації в епітелії бронхів, легенях, печінці, серці, кістках, простаті, секретах слинних та слюзних залоз, слизовій носа та ін.

Виводяться з організму: офлоксацин – нирками; пефлоксацин – через печінку; норфлоксацин, ципрофлоксацин, еноксацин, флероксацин і ломефлоксацин – через нирки і печінку.

Усі хінолони можуть застосовуватись перорально, деякі з них (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, еноксацин) – і внутрішньовенно.

Застереження!

- ✓ Дітям до 16 років фторхінолони слід застосовувати коротким курсом лише в разі тяжкої грамнегативної інфекції за життєвими показами. Абсолютно протипоказані вагітним і матерям у період лактації (пошкоджують хрящ, що росте).
- ✓ У пацієнтів з хронічним алкоголізмом, або при одночасному використанні теофіліну чи нестероїдних протизапальних препаратів зростає ризик нейротоксичності аж до розвитку судом. Подовжують інтервал QT на ЕКГ, що може провокувати розвиток шлуночкових аритмій.
- ✓ Можливість розвитку фотосенсибілізації.
- ✓ Ципрофлоксацин зменшує метаболізм теофіліну і кофеїну, а також потенціює ефект антикоагулянтів кумаринового ряду.

- ✓ Темафлорксацин, спарфлорксацин, тровафлорксацин, клінафлорксацин усунені з ринку через виявлені можливі небезпечні побічні ефекти.

Оксазолідинони.

Лінезолід, Тедізолід.

Особливості групи:

- Механізм дії: інгібіція протеосинтезу на ранніх етапах. Відсутність перехресної резистентності з іншими антибіотиками, що пригнічують синтез білка в клітинах бактерій.
- Спектр дії вузький: грампозитивні бактерії, а також анаеробні бактероїди і клостридії.
- Тип дії: на коки – бактеріостатичний, на грампозитивні анаероби – бактерицидний. Біодоступність 100 %.
- Можливі побічні ефекти: біль голови, нудота, блювання, діарея, нейтропенія.
- Висока ефективність, у т.ч. при нозокоміальних інфекціях.

Застереження! При боротьбі з поліасоційованою флорою, за наявності грамнегативних збудників, лінезолід допустимо використовувати у комбінації з цефалоспоринами III-IV поколінь, або з фторхінолонами.

Лінезолід в розчині для інфузій хімічно несумісний з такими препаратами: амфотерицин В, хлорпромазину гідрохлорид, діазепам, пентамідину ізотіонат, фенітоїн натрію, еритроміцину лактобіонат, триметоприм/сульфаметоксазол, цефтріаксон.

Антибіотики різних груп

- Тіамфенікол гліцинат ацетилцистеїнат – комплексний препарат, що включає антибіотик тіамфенікол і муколітик ацетилцистеїн. Бактерицидний, широкий спектр.

- Фузидин – натрієва сіль фузидієвої кислоти, бактеріостатик. Використовують винятково для лікування захворювань, які викликані

стафілококами, що продукують бета-лактамазу. Фузидин добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, проникає в усі тканини і рідини, за винятком цереброспінальної рідини. Найбільш інтенсивно він накопичується у тканинах дихальних шляхів, харкотинні, у кістках, хрящовій тканині, шкірі. Показаннями до його застосування є захворювання дихальних шляхів, остеомієліт, інфекції шкіри (місцево). Фузидин є цінним препаратом для лікування хворих із важкими стафілококовими інфекціями, особливо викликаними стійкими до пеніциліну мікроорганізмами. При призначенні препарату спостерігається швидкий розвиток резистентності мікрофлори у процесі лікування, тому його доцільно комбінувати з іншими протистафілококовими засобами; можливі порушення функції шлунково-кишкового тракту (блювання, пронос); при внутрішньовенному введенні – розвиток жовтяниці.

- Рифаміцин SV має широкий спектр дії. Активний проти стафілококів, гемолітичних стрептококів, пневмококів, мікобактерій туберкульозу. Діє бактерицидно.

- Рифампіцин – напівсинтетичний похідний рифаміцину.

- Рифабутин – механізм, спектр і тип дії подібні з рифампіцином, але активність проти мікобактерій туберкульозу посилена в 10 разів.

- Рифаксимін має широкий спектр дії. Практично не всмоктується з травного каналу і тому діє в його просвіті.

- Фосфоміцин – антибіотик широкого спектру дії, активний відносно штамів *Staphylococcus* (у тому числі метицилінорезистентних), *Streptococcus*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *E. coli*, *S. marcescens*, *Salmonella*, *Shigella*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *V. cholerae*. Менш активний щодо індолпродукуючих штамів *Proteus*, *Klebsiella*. Фосфоміцин добре проникає через ГЕБ, у кісткову тканину, в жовч, 2/3 дози виводиться нирками. Застосовують при менінгіті, сепсисі, що викликані кишковими паличками, стафілококами, сераціями (у поєднанні з іншими антибіотиками), остеомієліті, холециститі, сальмонельозі, ентериті, спричиненому *Helicobacter*, інфекціях сечовивідних шляхів. Побічна дія: нудота, діарея, які зникають після відміни препарату.

- Мупіроцин – антибіотик місцевої дії.
- Спектиноміцин – спектр дії вузький – тільки на гонокок.
- Діоксидин – для місцевого застосування.
- Новоіманін – антибактеріальний засіб рослинного походження, який

отримують із звіробою. Проявляє активність переважно відносно грампозитивних мікроорганізмів, в тому числі стафілококів, резистентних до пеніциліну. Застосовують зовнішньо. Для цього розбавляють 1 % спиртовий розчин препарату водою для ін'єкцій до розчину 0,1 % концентрації. Використовують для промивання, змочування тампонів, серветок при лікуванні абсцесів, флегмон, інфікованих ран, опіків та інших. 0,1 % розчин новоіманіну призначають також інгаляційно при абсцедуючій пневмонії та пневмотораксі. 0,01-0,1 % розчини застосовують у ЛОР-практиці для лікування гнійних отитів, гайморитів.

Протигрибкові препарати.

Антибіотики – полієни:

- амфотерицин В, ністатин, леворин, натаміцин.

Азоли:

для системного застосування:

- кетоконазол, флуконазол, ітраконазол, вориконазол (віфенд).

для місцевого застосування:

- клотримазол, міконазол, біфоназол, еконазол, ізоконазол, оксиконазол.

Алліламіни:

для системного застосування:

- тербінафін;

для місцевого застосування:

- нафтифін.

Ехінокандини:

- каспофунгін.

Піримідини:

для системного застосування:

- флуцитозин;

для місцевого застосування:

- циклопірокс.

Препарати різних груп:

для системного застосування:

- грізеофульвін, калію йодид;

для місцевого застосування:

- аморолфін.

6. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ І ПРАВИЛА РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ В ПЕДІАТРІЇ

Основні принципи раціональної антибіотикотерапії

1. Антибактеріальна терапія повинна проводитись своєчасно. Чим важчий, злоякісніший бактеріальний процес, тим раніше необхідно призначати антибактеріальну терапію.

2. Вибір антибіотика з урахуванням його максимальної передбачуваної активності при мінімальній токсичності препарату.

3. Відсутність або повільний розвиток резистентності збудників до препарату під час його застосування.

4. Найефективніші при певному виді інфекції, до яких чутлива більшість штамів даного збудника, називаються препаратами *першого вибору* (першого ряду, першої групи). *Альтернативні препарати* (другого ряду) призначаються тоді, коли препарати першої групи неефективні або коли штам виділеного збудника найчутливіший саме до них. *Препарати резерву* використовують лише у крайніх випадках (при неефективності першої і другої груп антибіотиків); як правило, вони викликають багато ускладнень.

5. Вибір оптимальної дози, методу і кратності введення антибіотиків визначається не тільки вірулентністю і локалізацією бактеріальної інфекції, а і також станом та індивідуальними особливостями організму. Враховувати фармакінетику даного антибіотика.

6. Всмоктування, розподіл і виведення препарату, що забезпечують терапевтичні концентрації в крові, тканинах, рідинах (в тому числі лікворі), які повинні швидко досягатися і підтримуватися протягом тривалого періоду; особливого значення набуває створення високих концентрацій препарату в сечі, жовчі, калі, вогнищах ураження.

7. Середня терапевтична концентрація (СТК), як правило, в 2-5 разів повинна перевищувати мінімальну пригнічуючу концентрацію (МПК). МПК – це та концентрація антибіотика, яка *in vitro* пригнічує ріст виділеного штаму збудника. СТК залежить від виду збудника, його локалізації, тяжкості захворювання. Підтримання СТК на певному рівні забезпечується кратністю введення антибіотика протягом доби з урахуванням напіввиведення. Шлях введення визначається біодоступністю антибіотика, тяжкістю захворювання, локалізацією патологічного процесу.

8. Для більшості антибактеріальних препаратів ефект залежить від рівня концентрації і часу підтримування стабільної концентрації в крові. Рівень препарату в крові не повинен істотно коливатися упродовж доби. Для ряду препаратів (аміноглікозидів, макролідів) існує постантибіотичний період. Їх ефект залежить не від рівня стабільної концентрації, а від пікової. Тому добову дозу потрібно вводити в один прийом, що підвищує терапевтичний ефект і знижує нефротоксичність.

9. Чим важчий стан дитини, тим доза антибіотика повинна бути більшою.

10. За наявності фонових станів у дітей (рахіт, діатез, анемія, гіпотрофія, перинатальна енцефалопатія) доза введеного антибіотика повинна бути більша.

11. Ознаки зниження імунологічної реактивності, а також прийом пацієнтом імуносупресивних, цитостатичних препаратів вимагають збільшення дози антибіотика.

12. Група дітей «часто і тривало хворіючих» також потребує збільшення дози антибіотика.

13. Анамнестичні дані про прийом хворим призначеного антибіотика раніше вказує на необхідність збільшення дози (або збереження хоча б попередньої) в розглянутій ситуації.

14. Чим менша дитина і важчий стан, тим пріоритетнішим є парентеральний метод введення антибіотика, зокрема внутрішньовенний. Внутрішньовенний метод слід застосовувати в дебюті емпіричної антибіотикотерапії.

15. Критерії ефективності антибіотикотерапії:

А. Ранні (через 48-72 години):

- Позитивна динаміка клініки (зменшення лихоманки, інтоксикації).
- Негативні результати бактеріологічного дослідження на 3-4 день лікування.

Б. Пізні:

- Стійка позитивна клінічна динаміка (нормалізація температури, зникнення симптомів інтоксикація).

- Відсутність рецидивів інфекції протягом 2 тижнів після закінчення антибактеріальної терапії.

- Негативні результати бактеріологічного аналізу на 3-7 день після закінчення антибактеріальної терапії.

16. Відсутність ефекту від проводимої антибіотикотерапії через 48-72 години свідчить про необхідність заміни антибіотика.

17. Антибактеріальна терапія повинна бути раціональною за тривалістю і зорієнтована на повне подавлення бактеріального процесу в організмі дитини.

18. Перевага надається монотерапії антибіотиком.

19. Показання до комбінованого застосування антибіотиків:

- Тяжка або генералізована інфекція при невстановленому збуднику.
- Інфекція у хворих з агранулоцитозом, імунодефіцитом при невстановленому збуднику.

- Асоціація двох і більше збудників за відсутності коштів, що охоплюють в спектрі своєї дії ці мікроорганізми (інфекції черевної порожнини, малого таза).

- При слабкій чутливості збудників до антибіотиків.

20. Антибіотикорезистентність і частота неблагоприємних випадків нозокоміальної інфекції виправдовує призначення комбінації антибіотиків.

21. За комбінованого застосування необхідно вибрати антибіотики, що призводять до синергізму антибактеріального ефекту. Оптимальним вважається комбінація двох бактерицидних або двох бактеріостатичних антибіотиків. При комбінації бактерицидного та бактеріостатичного антибіотика можливе послаблення бактерицидної дії препарату. Не можна суміщати антибіотики, які посилюють негативні ефекти один одного.

22. Моніторинг і профілактика негативних побічних реакцій і ускладнень.

23. Проведення фармакокінетичного моніторингу за рівнем концентрації препарату в крові або в осередку мікробного запалення, що дозволяє проводити корекцію схем лікування, збільшити ефект і знизити вірогідність побічних ефектів. Це особливо важливо в умовах порушення розподілу антибіотиків в організмі, наприклад при нирковій або печінковій недостатності.

24. Проведення мікробіологічного контролю за лікуванням (ранній контроль – 3-4 день антибіотикотерапії; пізній контроль - на 3-7 день закінчення антибактеріальної терапії).

Правила раціональної антибіотикотерапії [43]

1. Правило відповідності

Нозокоміальна пневмонія, що виникла у відділенні реанімації, особливо при штучній вентиляції легень, як правило, спричинена грамнегативною, часто псевдомонадною флорою, тому стартовими слід обрати бактерицидні антибіотики широкого спектру: карбоксипеніциліни або уреїдопеніциліни + аміноглікозиди III покоління.

Пневмонія «домашня» найчастіше спричинена пневмококом (*S. pneumoniae*). Як стартові тут можливі амінопеніциліни або ізоксалілові пеніциліни, чи цефалоспорини II, III покоління.

■ 2. Правило тактичної переваги й обмеження

Призначення антибіотиків обов'язкове, у т.ч. й у легких випадках, при стрептококовій інфекції: ангіна, скарлатина, бешіха. При ГРВІ з ознаками пневмонії, отиту, гнійного синуситу антибіотикотерапія доцільна.

Не застосовуються антибіотики при:

- ✓ гострих респіраторних інфекціях, оскільки вони переважно вірусного походження;
- ✓ гострих кишкових інфекціях з водянистою діареєю і невиявленим збудником, у т.ч. в дітей незалежно від віку – рекомендації ВООЗ;
- ✓ гарячках, лейкоцитозі, паличкоядерному зсуві, бактерійна природа яких не доведена.

■ 3. Правило дозування

Дози антибіотиків повинні відповідати ступеню тяжкості хвороби. Мегадози припустимі при найтяжчих, у т.ч. септичних, інфекціях і тільки для бета-лактамних (пеніциліни, цефалоспорини) антибіотиків. Застосування антибіотиків у дозах нижчих від терапевтичних («трішки і на всяк випадок») неприпустиме! Лікувальна дія при цьому не забезпечується, зате побічні впливи (алергізація, дисбактеріоз й особливо адаптація збудника та супутніх бактерій до антибіотика) проявляються повною мірою.

■ 4. Правило обмеження антибіотикопрофілактики

При «чистих» операціях антибіотикопрофілактика не обов'язкова, за винятком випадків, коли:

- ✓ хірург сумнівається в режимі асептики;
- ✓ у рані залишається стороннє тіло (дренаж, імплантація чужорідного матеріалу);
- ✓ «чиста» операція виконується в імуноскомпрометованому організмі (застосування цитостатиків, діабет, хронічна ниркова недостатність, рак і т.п.).
- ✓ При «умовно чистих» і «забруднених» операціях антибіотикопрофілактика обов'язкова.

«Профілактичне» призначення антибіотиків за відсутності бактерійної інфекції не раціональне тому, що антибіотики не мають іншої, крім терапевтичної, дії. Отже, замість профілактики буде весь «набір» неминучих побічних ефектів антибіотиків.

■ **5. Правило стартової антибіотикотерапії**

Антибіотики резерву (карбапенеми, цефалоспорини IV генерації, оксазолідинони) не повинні бути засобом стартової антибіотикотерапії. Однак, якщо при тяжкій інфекції в перші 3-5 діб терапевтичний ефект за допомогою рутинних антибіотиків не досягнутий і тяжкість стану наростає, варто вдатися до антибіотиків резерву.

■ **6. Правило поєднання антибіотиків**

Поєднана АТ може сприяти синергізму дії, якщо:

- ✓ комбінуються однакові за типом дії, але різні за механізмом дії антибіотики;
- ✓ використовується не більше 2 антибіотиків, тому що зі збільшенням їх числа побічні явища наростають швидше, ніж терапевтичний ефект.

При застосуванні антибіотиків необхідно враховувати не тільки синергізм дії, але і варіанти антагонізму лікарських засобів (таблиця 14).

Таблиця 14.

Синергізм і антагонізм при поєднаному використанні антибіотиків

Синергісти	Антагоністи
Пеніциліни + аміноглікозиди	Пеніциліни + левоміцетин
Пеніциліни + цефалоспорини	Пеніциліни + макроліди
Цефалоспорини + фторхінолони	Пеніциліни + тетрацикліни
Монобактами + інші бета-лактами	Цефалоспорини + аміноглікозиди
Макроліди+аміноглікозиди	Макроліди + левоміцетин
Макроліди + фторхінолони	Лінкозаміди + левоміцетин
Даптоміцин + будь-які антибіотики	Карбапенеми + інші бета-лактами
Лінезолід + цефалоспорини	Карбапенеми + аміноглікозиди
Лінезолід + фторхінолони	Зивокс + амфотерицин В

■ 7. *Правило тривалості антибіотикотерапії*

За відсутності терапевтичного ефекту бактерицидний антибіотик відмінюється/замінюється через 3 доби, а бактеріостатичний – через 5 діб.

При успішній антибіотикотерапії відміна антибіотика можлива на 2-3-ю добу нормальної температури тіла, якщо інфекційна хвороба циклічна, а при ациклічній (сепсис) – не раніше 5-ї доби нормальної температури тіла й наявності клінічних доказів ліквідації всіх запальних вогнищ.

■ 8. *Правило «східчастої» антибіотикотерапії*

Після 2-3 або дещо більше днів успішного парентерального лікування переходять на пероральну антибіотикотерапію таким самим або подібним антибіотиком.

■ 9. *Правило стриманості*

У сумнівних ситуаціях від антибактеріальної терапії краще утриматися. «Якщо антибіотик не показаний – він протипоказаний» – В.Г. Бочоришвілі (1988 рік).

7. МОЖЛИВІ ПОМИЛКИ І ПРИЧИНИ НЕЕФЕКТИВНОСТІ ПРИ ПРОВЕДЕННІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ [19]

1. Необґрунтоване призначення антибіотика (вірусна інфекція; виділений мікроб не служить причиною хвороби; лікарська стійкість (первинна або вторинна) мікроорганізму; зміна мікробного спектру захворювання в процесі лікування, побоювання лікаря щодо інфекційної патології і призначення антибіотика «про всяк випадок», прагнення лікаря зробити для хворого що-небудь позитивне, часто під впливом самого хворого або його родичів).

2. Погано зібраний анамнез у хворого про попередню переносимість антибактеріальних засобів.

3. Застосування бактеріостатичних антибіотиків при важких інфекціях, у ослаблених хворих.

4. Захоплення антибіотиками широкого спектру дії (частіше виникають

небажані біологічні ефекти, вища небезпека опортуністичних інфекцій і виникнення вторинної резистентності, велика вартість лікування). Проте при важких госпітальних інфекціях доцільно проводити деескалаційну антибіотикотерапію. При цьому як стартовий препарат обирають антибіотик саме широкого спектру і лише після виявлення збудника захворювання переходять на терапію протиінфекційним препаратом вузького спектру.

5. Пізно почате лікування, використання низьких доз, недотримання кратності введення (інтервали між дозами препарату дуже великі), передчасне переривання курсу.

6. Неправильно вибраний шлях введення, незнання інших фармакокінетичних параметрів (небезпека кумуляції препарату і реалізації його небажаних ефектів).

7. Неправильна комбінація декількох антибіотиків.

8. Несумісність (фармакодинамічна, фармакокінетична і фізико-хімічна) антибіотика з іншими лікарськими засобами, які одночасно з ним призначаються.

9. Зниження захисних сил макроорганізму (застосування імунодепресантів – глюкокортикоїдів, цитостатиків; супутні захворювання: лейкоз, діабет, муковісцидоз, гіпогаммаглобулінемія).

10. Присутність в організмі хворого субстанції, яка перешкоджає дії антибіотика (гній, вогнище некрозу), або наявність анатомічних порушень (ателектаз, абсцес, вигини, аневризми, пухлини) і чужорідних тіл (катетери, клапани, протези, каміння). На поверхні чужорідних тіл утворюється мікробна плівка, що складається з сукупності мікроорганізмів, які знаходяться в різних фазах зростання, їх позаклітинних продуктів, соматичних клітин, органічного та неорганічного матеріалу, зв'язаних між собою і з якою-небудь поверхнею. Бактерії, що формують біоплівку, значно відрізняються від планктонних вільно плаваючих мікробних клітин; вони більш стійкі до протиінфекційних чинників навколишнього середовища. Мікроорганізми, що мешкають на поверхнях чужорідних тіл, здатні продукувати глікокалікс, за рахунок якого формується екстрацелюлярна матриця. Оповиті такою структурою бактерії ізолюються від

антибіотиків і продовжують розвиватися.

8. ПНЕВМОНІЇ І ОСНОВИ РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ

Пневмонія – це гостре неспецифічне запалення легеневої тканини, в основі якого лежить інфекційний токсикоз, дихальна недостатність, водно-електролітні та інші метаболічні порушення з патологічними зсувами у всіх органах і системах дитячого організму. За іншими поглядами, під пневмоніями слід розуміти групу різних за етіологією (переважно бактеріальною), патогенезом і морфологічною характеристикою гострих вогнищевих інфекційно-запальних захворювань легенів з обов'язковою наявністю внутрішньоальвеолярної запальної ексудації. Іноземні автори трактують пневмонію як «гостре респіраторне захворювання з фокальними ознаками і рентгенологічно встановленим затемненням, яке раніше було відсутнім і немає інших відомих причин до його появи».

Пневмонія представляє собою серйозну медичну проблему із високим рівнем захворюваності. Щорічно в світі від пневмонії помирає близько 1,4 млн дітей у віці до 5 років, що більше, ніж СНІД, малярія та кір разом взяті (Бюлетень ВООЗ №331, 2012 рік). Серед госпіталізованих дітей з гострими бронхолегеневими захворюваннями частка хворих на пневмонію віком до 1 року становить 25-30 %, а від 1-5 років – уже 50 %. Летальність від пневмонії в різних регіонах України – від 1,5 до 6 на 10 000 дітей, що відображається на структурі смертності дітей першого року життя, адже захворювання органів дихання в ній займають 3-5 %. Слід зауважити, що цей показник у дитячій популяції значно вищий, ніж у дорослих.

Анатомо-фізіологічні особливості дихальних шляхів у дітей раннього віку, що сприяють розвитку пневмоній та ускладнень:

- вузький просвіт дихальних шляхів;
- хороша васкуляризація слизових оболонок (схильність до набряку та гіперсекреції, порушення вентиляції та розвиток дихальної недостатності);

- відсутність додаткових пазух носа, нижнього носового ходу, незрілість місцевих факторів захисту (недостатнє зігрівання та очищення повітря);
- горизонтальне розташування ребер, податлива грудна клітка, знижене число скелетних м'язових волокон, що обмежує дихальні можливості дитини;
- у новонароджених і дітей грудного віку кут прикріплення ребер до груднини становить понад 90°, що значно обмежує компенсаторні можливості дитини при парезі кишечника. У дітей цієї вікової групи тип дихання – діафрагмальний, тому парез кишечника, непрохідність та інші причини перешкоджають діафрагмальному диханню і швидко призводять до декомпенсації;
- ригідність інтерстицію, незрілість альвеол та сурфактанту, мала у них кількість еластичних волокон з перевагою пухкої сполучної тканини та хороша їх васкуляризація (зменшення екскурсії грудної клітки, схильність дітей раннього віку до виникнення ателектазів, особливо у задньошийних відділах легень і можливість розвитку емфіземи, набряку легень);
- корені легень у дітей мають багато кровоносних і лімфатичних судин, лімфатичних вузлів (клінічне значення: часте виникнення бронхоаденітів);
- сегментарна будова легень відповідає дорослій, сегменти відокремлені вузькими борозенками з пухкою сполучною тканиною, що зумовлює можливість сегментарних пневмоній у немовлят;
- міжчасткові щілини не виражені, тому у дітей, як правило, відсутні міжчасткові плеврити, а запальний процес має дифузний характер;
- довжина і ширина окремих бронхів, кути відходження, створюють неоднакові умови дренажу, тому нерідко запальні процеси виникають в певних сегментах, а саме в 4, 5, 6 зліва і 2 та 10 справа;
- у дітей грудного віку інтенсивніший газообмін із-за багатого васкуляризації легень і високої дифузійної здатності (напруженість обмінних процесів поряд із незрілістю ферментативних систем у дитини призводять до швидкого виникнення ацидозу при захворюваннях органів дихання);

• у дітей невеликий резервний об'єм вдиху і відносно великий видиху, тому діти не мають змоги значно збільшувати вентиляцію легень.

Прийнята дещо удосконалена класифікація пневмоній у дітей в 2010 році (таблиця 15)

Таблиця 15.

Класифікація пневмонії у дітей
(затверджена на 12 з'їзді педіатрів України, 14.10.2010)

Походження	Клініко-рентгенологічна форма	Локалізація	Ускладнення	Ступінь тяжкості	Ступінь ДН	Перебіг
Позалікарняна (амбулаторна) Нозокоміальна (госпітальна) Вентиляційна: -рання -пізня Аспіраційна Внутрішньоутробна (природжена) Пневмонія, що пов'язана з наданням медичної допомоги	Вогнищева	Однобічна (ліво- чи правобічна; вказати сегмент(и) чи частку) Двобічна (вказати сегмент(и) чи частку)	Неускладнена Ускладнена: -токсичні -кардіо-респіраторні -циркуляторні -гнійні: • легеневі (деструкція, абсцес, плеврит, пневмоторакс); • позалегеневі (остеомиєліт, отит, менінгіт, пієлонефрит і ін.)	I	ДН I	Гострий (до 6 тижнів)
	Сегментарна			II	ДН II	
	Лобарна (крупозна)			III	ДН III	Затяжний (6 тижнів – 8 місяців)
	Інтерстиціальна			IV		
				V		

Позалікарняні (амбулаторні) – це гострі пневмонії, що виникли у дитини у звичайних домашніх умовах, *нозокоміальні* – пневмонії, що розвинулися після 48 годин перебування дитини у стаціонарі за умови відсутності якої-небудь інфекції на момент вступу хворого до стаціонару або протягом 48 годин після виписки. Цей розподіл є дуже важливим для вирішення питання вибору стартової антибактеріальної терапії. Окремим видом нозокоміальної (госпітальної) пневмонії є вентилятор-асоційована (або *вентиляційна*) пневмонія (ВАП), що розвивається у хворих, яким проводиться штучна вентиляція легень (ШВЛ). Залежно від часу розвитку, ВАП можуть бути ранні (тобто виникали в перші 4 доби на ШВЛ) і пізні (більше 4 діб на ШВЛ).

Внутрішньоутробні – пневмонії, що виявилися в перші 72 години життя дитини.

В особливу групу виділяють також гострі *пневмонії*, що виникають у *дітей*, яким надають медичну допомогу. Зокрема, вони можуть бути обумовлені природженими (первинними) імунодефіцитами, ВІЛ-інфекцією, ятрогенною (медикаментозною) імунодепресією або можуть бути пов'язані з гемодіалізом та ін.

За клініко-рентгенологічною формою виділяють вогнищеву, сегментарну, лобарну (крупозну) та інтерстиціальну пневмонії. *Вогнищева* пневмонія – варіант перебігу захворювання, при якому інфільтративні зміни (запальні клітинні інфільтрати) мають на рентгенограмі вигляд окремих дрібних вогнищ. *Сегментарна* пневмонія – запальне ураження всього сегмента або декількох сегментів легені, і тому інфільтративна тінь на рентгенограмі легенів у фазі розпалу захворювання повністю відповідає анатомічним межам сегмента (або сегментів). *Лобарна (крупозна)* пневмонія – запальне ураження легеневої тканини в межах однієї частки легені. *Інтерстиціальна* пневмонія – одночасне ураження інтерстицію й бронхоальвеолярного апарату легенів, з переважанням ураження інтерстиціальної тканини.

Тяжкість клінічного перебігу *пневмонії* обумовлюється наявністю та ступенем прояву *дихальної недостатності* (ДН), а також ускладненнями.

При пневмонії з урахуванням обструкції дихальних шляхів, альтерації і альвеолярної ексудації, порушення дифузії газів і гемодинаміки в легенях формується дихальна недостатність. *Дихальна недостатність* (ДН) – стан, при якому або легені не в змозі підтримувати нормальний газовий склад крові, або останнє досягається за рахунок ненормальної роботи апарату зовнішнього дихання, що призводить до зниження функціональних можливостей організму. Розрізняють три ступені ДН (таблиця 16).

Таблиця 16.

Клініко-лабораторна характеристика дихальної недостатності (ДН) при пневмонії у дітей

Ступінь ДН	Клінічна характеристика	Показник спірометрії	Показник газового складу крові
------------	-------------------------	----------------------	--------------------------------

I	Задишка при фізичному навантаженні Ціаноз периоральний, що посилюється при неспокої Пульс : Дихання = 2.5 : 1 Тахікардія АТ у нормі	ХОД збільшений ЖЄЛ і ДО знижені	Газовий склад змінений мало (знижене насичення крові O ₂ до 90 %)
II	Задишка у стані спокою, постійна Ціаноз периоральний, обличчя і рук - постійний Пульс : Дихання = 2-1,5 : 1 Тахікардія АТ підвищений	ХОД збільшений ЖЄЛ знижена більше ніж на 25-30 %	Насичення крові O ₂ становить 85-70 % Дихальний або метаболічний ацидоз
III	Задишка значна (ЧД більше 150 % від норми) Ціаноз генералізований Пульс : Дихання варіює АТ знижений	ХОД знижений, ЖЄЛ і ДО знижені більше ніж на 50 %	Насичення крові O ₂ нижче за 70 % Декомпенсований змішаний ацидоз

Гостра дихальна недостатність при пневмонії належить до шунто-дифузійного (паренхіматозного) типу ДН.

При оцінці тяжкості у діагнозі обов'язково зазначається, які ускладнення переважають у хворого. До ускладнень, які можуть виникати в динаміці захворювання, відносять: токсичні прояви (токсична енцефалопатія та ін., кардіореспіраторні, циркуляторні, гнійні (легеневі, у тому числі деструкція, абсцес, плеврит, піопневмоторакс і позалегенові: отит, остеомієліт, менінгіт, пієлонефрит та ін.).

Важливою є оцінка тяжкості, що визначається вираженістю клінічних і лабораторно-функціональних проявів захворювання (таблиця 17, 18).

Таблиця 17.

Індекс тяжкості (Pneumonia Severity Index)

• Вік: < 6 міс	+25
• > 6 міс – 3 роки	+15
• 3-15 років	+10
Супутні захворювання:	
• Вроджена вада серця	+30
• Гіпотрофія	+10
• Патологія нирок	+10
• Імунодефіцитний стан	+10
• Порушення свідомості	+20
• Задишка	+20
• Ціаноз	+15

• Біль в грудній клітці	+10
• Токсична енцефалопатія	+30
• Температура тіла >39 ° C або <36 ° C	+15
• Тахікардія	+10
• Лейкоцитоз	+10
• Лейкопенія	+20
• Анемія	+10
• рН <7,35	+30
• Залишковий азот >11 ммоль/л	+20

• Гематокрит <30%	+10
• SaO ₂ <90%	+20
• Кардіоваскулярні порушення	+20
• Мультилобарна інфільтрація на рентгенограмі	+15

• Інфекційно-токсичний шок	+40
• Плевральний ексудат	+30
• Деструкція	+50

Таблиця 18.

Шкала тяжкості пневмонії у дітей (Fine et al, 1997)

Ступінь тяжкості	Кількість балів	Ризик летальності (%)	Рекомендації щодо місця надання допомоги
I	< 50	0,1	Амбулаторно
II	51 -70	0,6	Амбулаторно
III	71 – 90	2,8	Госпіталізація (короткочасна)
IV	91 – 130	8,2	Госпіталізація
V	> 130	29,2	Госпіталізація

За перебігом розрізняють *гострі* та *затяжні* пневмонії. Гострий перебіг пневмонії – пневмонічні вогнища розсмоктуються в терміни до 6 тижнів. Затяжний перебіг встановлюється у випадках відсутності позитивної динаміки процесу (зазвичай сегментарного) у терміни від 6 тижнів до 8 місяців.

МКХ 10 перегляду пневмонії знаходяться під шифром J12– J18.

J12 – Вірусна бронхопневмонія, спричинена іншими вірусами, відмінними від вірусу грипу

J12.0 – Аденовірусна пневмонія

J12.1 – Пневмонія, спричинена респіраторно-синцитіальним вірусом

J12.2 – Пневмонія, спричинена вірусом парагрипу

J12.8 – Інші вірусні пневмонії

J12.9 – Вірусна пневмонія, неуточнена

J13 – Пневмонія спричинена *Streptococcus pneumoniae*

J14 – Пневмонія, спричинена *Haemophilus influenzae* (паличкою Пфейфера)

J15 – Бактеріальна пневмонія, не класифікована в інших рубриках

J15.0 – Пневмонія, спричинена *Klebsiella pneumoniae*

J15.1 – Пневмонія, спричинена *Pseudomonas* (синьогнійною паличкою)

J15.2 – Пневмонія, спричинена стафілококом

J15.3 – Пневмонія, спричинена стрептококом групи В

J15.4 – Пневмонія, спричинена іншими стрептококами

J15.5 – Пневмонія, спричинена *Escherichia coli*

J15.6 – Пневмонія, спричинена іншими аеробними грамнегативними бактеріями

J15.7 – Пневмонія, спричинена *Mycoplasma pneumoniae*

J15.8 – Інша бактеріальна пневмонія

J15.9 – Бактеріальна пневмонія, не уточнена

J16 – Пневмонія, спричинена іншими інфекційними агентами, не класифікованими в інших рубриках

J16.0 – Пневмонія, спричинена хламідіями

J16.8 – Пневмонія, спричинена іншими уточненими інфекційними агентами

J17 – Пневмонія при хворобах, класифікованих в інших рубриках

J17.0 – Пневмонія при бактеріальних хворобах, класифікованих в інших рубриках

Пневмонія при: -актиномікози; сибірці; гонорей; нокардіози; сальмонельози; туляремії; черевному тифі; кашлюку

J17.1 – Пневмонія при вірусних хворобах, класифікованих в інших рубриках

Пневмонія при: - цитомегаловірусній хворобі; корі; червоній висипці; вітряній віспі

J17.2 – Пневмонія при мікозах;

Пневмонія при: - аспергильози; кандидози; кокцидіози; гістоплазмозі

J17.3 – Пневмонія при паразитарних хворобах

Пневмонія при: - аскаридозі; шистосомозі; токсоплазмозі

J17.8 – Пневмонія при інших хворобах, класифікованих в інших рубриках

Пневмонія при: - орнітози; гарячці Ку; ревматичній; спірохетозі

J18 – Пневмонія, збудник не уточнений

J18.0 – Бронхопневмонія, не уточнена

J18.1 – Часткова пневмонія, не уточнена

J18.2 – Гіпостатична пневмонія, не уточнена

J18.8 – Інша пневмонія, збудник не уточнений

J18.9 – Пневмонія, не уточнена

За етіологією гострі пневмонії можуть бути бактеріальні (пневмококова, стафілококова, стрептококова та ін.), вірусні (РС-вірус, грип тощо), вірусно-бактеріальні, грибкові та викликані внутрішньоклітинними збудниками пневмоній (мікоплазми, хламідії, легіонели), найпростішими збудниками – пневмоцисти та ін. Можна говорити про *типові* та *атипові* пневмонії. Атипові пневмонії – пневмонії, зумовлені внутрішньоклітинними збудниками: легіонелами, мікоплазмами, хламідіями.

Можливі види збудників:

У **новонароджених** в ранньому неонатальному періоді (до 7 дня життя включно) основними збудниками є *E. coli*, *S. agalactiae*, *L. monocytogenes*; у віці від 7 днів до 6 місяців життя – *E. coli*, *S. agalactiae*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *C. trachomatis* і віруси.

У дітей раннього віку: стрептококи групи В, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, рідше: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex*, гриби роду *Candida*, *Mycoplasma hominis*, *Pneumocystis carinii*, віруси (респіраторно-синтиціальний, парагрип, грип, аденовіруси), вірусно-бактеріальні асоціації.

У дітей дошкільного віку: віруси, бактерії (*Streptococcus pneumoniae* – пневмокок), *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

У віці від 7 до 15 років: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*

За недостатності гуморальної ланки імунної системи пневмонію викликають пневмококи, стафілококи, ентеробактерії. У дітей із первинними клітинними імунodefіцитами, ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД, а також при тривалій терапії глюкокортикоїдами, пневмонії частіше обумовлені *P. carinii*, грибами *Candida*, рідше – цитомегаловірусом, *M. avium*. У хворих на гострий лейкоз і лімфоми на фоні нейтропенії пневмонію викликають як бактерії, так і віруси та гриби. При «терапії супроводу» (протигрибковими препаратами, ко-тримоксазолом і ацикловіром) кандиди, віруси герпесу і пневмоцисти відіграють невелику роль в етіології пневмонії. При трансплантації органів пневмонії часто викликають цитомегаловірус, стафілококи і *P. aeruginosa*, на тлі імунодепресії – цитомегаловірус, аденовіруси, віруси герпесу, часто – у поєднанні з *P. carinii* і грибами, на пізній стадії – *Str. pneumoniae* і *H. influenzae*.

Основні патогенетичні механізми пневмонії:

1. Проникнення патогенних мікроорганізмів в респіраторні відділи легень кількома шляхами: аспірація секрету носоглотки, вдихання аерозолі, що містить мікроорганізми із позалегеневого осередку інфекції. Провідний шлях – аерогенний. Зазвичай це аспірація інфікованого секрету ротоглотки, рідше – вдихання аерозолі, що містить велику кількість мікроорганізмів. Лімфогенний і гематогенний шляхи інфікування трапляються рідше.

2. Порушення місцевого бронхопульмонального захисту. Мікроаспірація секрету ротоглотки – фізіологічний феномен, що спостерігається у половини здорових осіб, переважно під час сну. Однак кашльовий рефлекс, мукоциліарний кліренс, антибактеріальна активність альвеолярних макрофагів і секреторних імуноглобулінів забезпечують елімінацію інфікованого секрету з нижніх відділів дихальних шляхів та їх стерильність. При пошкодженні механізмів «самоочищення» трахеобронхіального дерева, наприклад, при вірусній респіраторній інфекції, коли порушується функція війок епітелію бронхів і знижується фагоцитарна активність альвеолярних макрофагів, створюються сприятливі умови для розвитку мікроорганізмів.

3. При пневмонії будь-якої етіології відбувається фіксація і розмноження інфекційного агента в епітелії респіраторних бронхіол. Дрібні дихальні шляхи не мають миготливого епітелію. Вони очищуються за допомогою сурфактанту і потоку повітря, що видихається. Дефекти утворення сурфактанту і порушення бронхіальної провідності також сприяють розвитку пневмонії.

4. Мікроорганізм, подолавши захисні бар'єри дихальних шляхів, може потрапити безпосередньо в альвеоли і там інтенсивно розмножуватись. Під дією токсинів мікробу порушується проникність капілярів, розвивається серозний набряк. Набрякова рідина, що містить велику кількість бактерій, швидко розповсюджується через альвеолярні пори на всю долю легені, нерідко залучаючи у запальний процес плевру. Ексудат із серозного швидко перетворюється у фібринозний, уражена частина легені стає щільною. Запальна реакція спочатку може виникати і в бронхах, поступово розповсюджуватись у дистальному напрямку, досягаючи альвеол. В даному випадку уражається не вся доля легені або сегмент, а виникає один або кілька осередків запалення різного розміру – осередкова (дольова) пневмонія. Осередки можуть зливатися у межах сегменту, долі або кількох долей.

5. Порушення прохідності бронхів, розлади мікроциркуляції, запальна інфільтрація, інтерстиційний набряк легеневої паренхіми, і зниження повітряності легеневої паренхіми призводять до порушення перфузії газів і гіпоксемії. Остання

супроводжується респіраторним ацидозом, гіперкапнією, компенсаторною задишкою і появою клінічних ознак дихальної недостатності. Пневмонія у дітей нерідко супроводжується не лише дихальною, але і серцево-судинною недостатністю, що виникає внаслідок циркуляторних порушень, перенавантаження малого кола кровообігу.

6. У випадку формування адекватної імунної відповіді при інфікуванні легеневої тканини відбувається обмеження розповсюдження запального процесу, у зв'язку з чим пневмонія, в абсолютній більшості випадків, має однобічну локалізацію і не виходить за рамки ураженої легені. У хворих із локалізованою (однобічною) пневмонією рівні фактору некрозу пухлини альфа (TNF- α) і інтерлейкінів-6 та -8 виявляються підвищеними в ураженій легені, але залишаються нормальними в інтактній легені та сироватці крові. У випадках тяжкої пневмонії запальна відповідь виходить за межі ураженої легені, набуваючи системного характеру; це, зокрема, відзначається у підвищенні рівня вказаних протизапальних медіаторів у сироватці крові. Вважають, що гетерогенність відповіді хазяїна на осередкову легеневу інфекцію може бути пояснена генетичним поліморфізмом і в даний час є відомості про велику кількість генів, що впливають на тяжкість перебігу і закінчення пневмонії.

КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ПНЕВМОНІЇ

1. Анамнестичні симптоми:

- сухий або вологий кашель;
- болі у грудній клітці при залученні в процес плеври, пов'язані з диханням і кашлем. Нерідко такі пневмонії поєднуються з герпетичними висипаннями і протікають з ураженням цілої частки легені або сегменту з реакцією плеври і їх називають «крупозними» (від шотл. group – тонка оболонка);
- підвищення температури понад 38 °С;
- інтоксикація;
- зв'язок з ГРВІ, чинник переохолодження.

2. Клінічні симптоми:

- **Респіраторний синдром** з ознаками ГРВІ, кашлем. Кашель може мати самий різний характер: від легкого покашлювання до кашлюкоподібного, нападоподібного і може бути як вологим, так і сухим. В більшості випадків кашель має малопродуктивний характер, в деяких випадках може бути відсутнім в перші дні захворювання. Харкотиння при пневмонії виділяється в невеликій кількості. Обсяг її збільшується при затяжному перебігові супутнього запалення бронхів. Іноді в харкотинні можуть бути домішки крові – «іржаве» харкотиння із виділенням слизового або гнійно-слизового характеру. Наявність значної кількості харкотиння не є характерним для неускладненої пневмонії. Постійний продуктивний кашель або велика кількість харкотиння частіше зустрічається при пневмоніях на фоні муковісцидозу, синдромі міліарної дискінезії, вадах розвитку легень, прориві абсцесу легені в бронх.

- **Синдром токсикозу** різного ступеня виразності з можливими токсичними ускладненнями з боку внутрішніх органів. Фебрильна або висока лихоманка упродовж 3 діб і триваліше. У немовлят і дітей перших тижнів життя може бути гіпотермія, кволість, зниження апетиту, анорексія, відсутня динаміка чи втрата ваги. Пневмонії без лихоманки можливі у дітей перших трьох місяців життя, за наявного первинного або вторинного імунодефіциту, нейтропенії, ексикозу 3 ступеня, при проведенні тривалої імуносупресивної терапії.

- **Синдром дихальної недостатності:** задишка у віці до 2 місяців – більше 60 за хвилину, 2-11 місяців – більше 50 за хвилину, 1-5 років – більше 40 за хвилину, старші 5 років – більше 20 за хвилину (дані ВООЗ). Втягування податливих місць грудної клітки за відсутності бронхіальної обструкції (бронхіальна обструкція, зазвичай, виключає типову пневмонію і спостерігається за атипових, госпітальних і вірусних пневмоній). У немовлят і дітей перших тижнів життя за рахунок апное і брадикардное частота дихання невисока, проте є ригідність грудної клітки, участь в акті дихання бере допоміжна мускулатура. Блідість шкіри з периоральним ціанозом, який підсилюється при збудженні або при годуванні. За варіанту дольового ураження у дітей можливий біль в грудній клітці або частіше в череві, відставання грудної клітки в акті дихання на стороні

патологічного процесу. Ступінь виразності дихальної недостатності може бути різним.

• **Бронхолегеневий синдром** з локальними фізикальними змінами в легенях:

- *при перкусії грудної клітки* скорочення, притуплення перкуторного звуку над проекцією інфільтрації легеневої тканини, тупість (при злитті вогнищ), на 3-й – 5-й день захворювання може бути мозаїчність перкуторного тону – ділянки скорочення (над ураженими альвеолами) чергуються з тимпанічним відтінком (над вікарною емфіземою); за малої площі враження (до 1 см) перкуторні зміни можуть бути відсутніми;

- *при аускультативній легені* дихання бронхіальне, послаблене (над вогнищем інфільтрації) або жорстке, на 3-й – 5-й день захворювання при розсмоктуванні вогнищ запалення з'являються локалізовані дзвінки, стабільні дрібнопухирчасті та крепітуючі вологі хрипи, при злитті вогнищ вислуховуються бронхіальне дихання, дрібні та крепітуючі вологі хрипи.

3. Лабораторні та інструментальні дослідження:

• **Аналіз крові** при бактеріальних пневмоніях – лейкоцитоз $>12,0 \times 10^9/\text{л}$, $>5\%$ паличкоядерних нейтрофілів, ШОЕ перевищує 20 мм/год. У разі мікоплазмових, пневмоцистних пневмоній ці зміни не такі виразні.

• **Біохімічне дослідження крові** – наявність С- реактивного білка, підвищений рівень сіалових кислот, гіпергамаглобулінемія.

• **Рентгенографія (рентгеноскопія) органів грудної клітки** підтверджує клінічний діагноз і уточнює форму пневмонії. Рентгенологічними ознаками пневмонії є посилення легеневого рисунка в ураженій частці, що зумовлене збільшенням кровонаповнення судин легень та запальним набряком легеневої тканини, а також розширення кореня ураженої легені. При розміщенні вогнища в нижній частці спостерігається зменшення рухомості купола діафрагми. На 2-3-й день від початку захворювання з'являється гомогенне інтенсивне затемнення – вогнище інфільтрації. Пізніше можуть приєднатись плевральний випіт, порожнини розпаду.

- Вогнище інфільтрації без чітких кордонів при вогнищевій пневмонії (на відміну від чітких сегментарних тіней при сегментарній пневмонії) – рисунки 6-9;

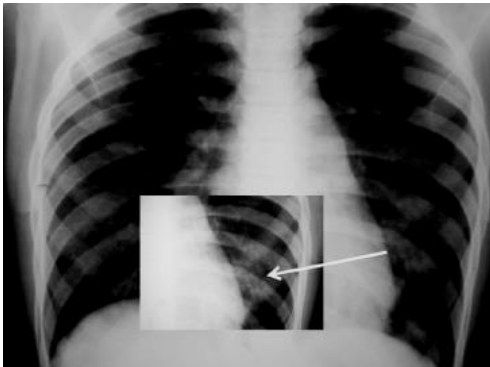


Рисунок 6

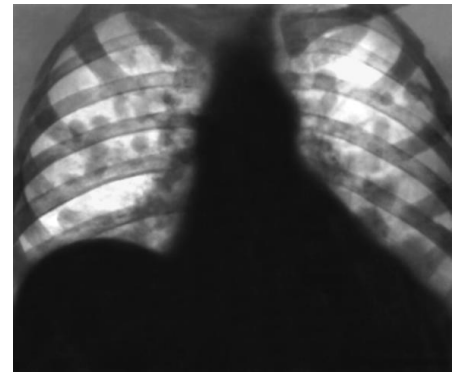


Рисунок 7



Рисунок 8



Рисунок 9

- гомогенні тіні (полісегментарні, часткові, вогнищеві) характерні для бактеріальних пневмоній, негомогенні – для пневмоній, спричинених мікоплазмою – рисунки 10-13;

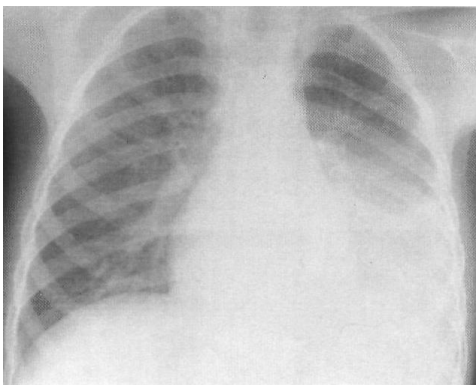


Рисунок 10

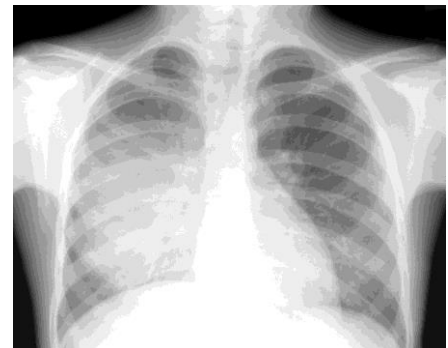


Рисунок 12



Рисунок 11

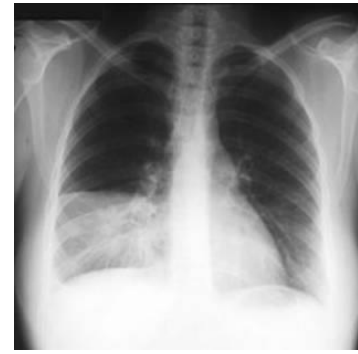


Рисунок 13

- дисеміновані процеси (інтерстиціальне ураження з альвеолярною інфільтрацією) свідчить на користь хламідіозу або пневмоцистозу (рисунок 14,15);

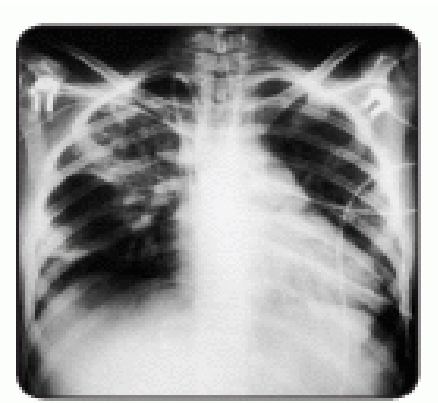


Рисунок 14



Рисунок 15

- вогнищево-зливна інфільтрація є характерною для пневмоній, що ускладнюються деструкцією (частіше пов'язані зі стафілококом) – рисунки 16, 17.

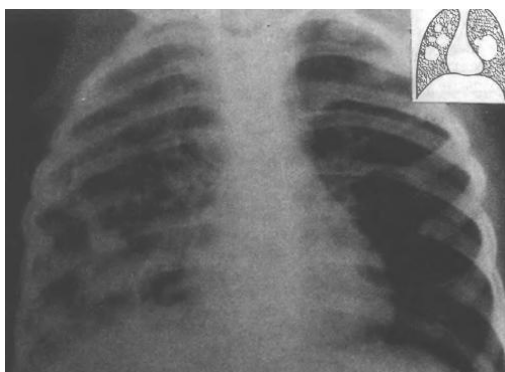


Рисунок 16

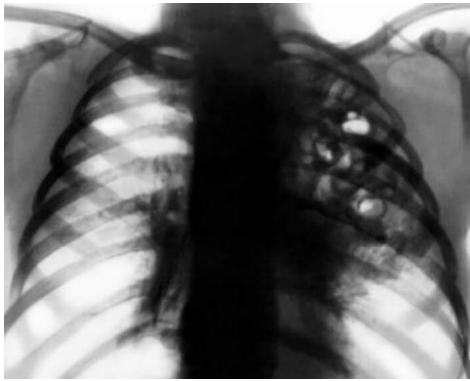


Рисунок 17

•Застосування рентгеномографії та комп'ютерної томографії (КТ) доцільне для проведення диференціальної діагностики при ураженні верхніх часток легень, лімфатичних вузлів, середостіння, абсцедуванні, неефективності антибактеріальної терапії, підозрі на онкопатологію тощо (рисунок 18-21).

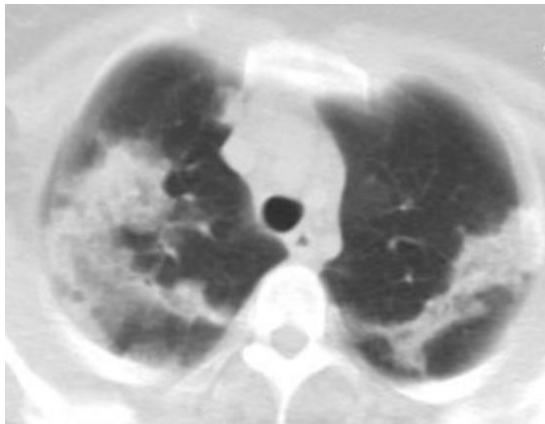


Рисунок 18

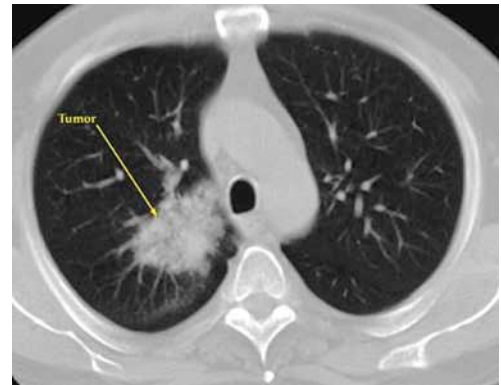


Рисунок 20



Рисунок 19

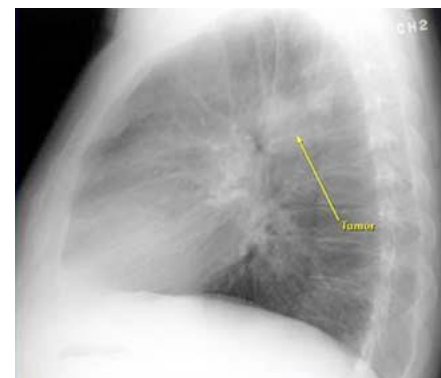


Рисунок 21

•*Мікробіологічне дослідження* з метою верифікації збудника захворювання. Матеріал для дослідження необхідно отримати до проведення

терапії антибіотиками. Бактеріоскопія мазків харкотиння, зафарбованих за Грамом, як простий експрес-метод дозволяє отримати орієнтовну уяву про характер мікрофлори.

Проведення посівів із серійних розведень харкотиння (напівкількісний метод) є інформативнішим у порівнянні з дослідженням нативного матеріалу, оскільки виявлення мікроорганізмів у концентраціях 10^6 кл/мл і вище з високою часткою ймовірності підтверджує їх етіологічне значення. Використання живильних середовищ високої якості та інкубація посівів в атмосфері підвищеного вмісту CO_2 допомагає виділенню *St. pneumoniae*, *H. influenzae* при незначному (< 100 кл/мл) їх вмісті.

Важливим етапом культуральної діагностики пневмоній є визначення чутливості виділених збудників до антимікробних препаратів, що дозволяє проводити обґрунтовану антибактеріальну терапію на ранніх етапах захворювання.

У пацієнтів із тяжким перебігом обов'язковим є проведення мікробіологічного дослідження крові (2 зразки венозної крові з різних вен з інтервалом 10 хвилин та більше).

•**Серологічна діагностика** має особливу діагностичну цінність.

Існує вислів, що у дітей, особливо раннього віку, пневмонію «краще видно, ніж чути». Це означає, що така симптоматика як блідість і синюшність носогубного трикутника, прискорене дихання з участю допоміжної мускулатури грудної клітини, роздування крил носа, дуже швидка стомлюваність, необґрунтована пітливість, відмова дитини від їжі можуть бути ознаками запалення легень навіть у тому випадку, якщо при вислуховуванні ще не виявлені зміни над поверхнею легень. У подальшому, при рентгенологічному дослідженні знаходять ознаки запалення легеневої тканини.

Для країн з обмеженими економічними ресурсами ВООЗ визначила пневмонію як захворювання, яке супроводжується кашлем або утрудненням дихання плюс наявністю тахіпноє (у віці до 2 місяців – більше 60 за хвилину,

2-11 місяців – більше 50 за хвилину, 1-5 років – більше 40 за хвилину, старші 5 років – більше 20 за хвилину). *Важка* пневмонія повинна також супроводжуватись одним із наступних симптомів: втягненням нижньої частини грудної клітки під час дихання, роздуванням крил носа, або стонучим диханням. *Дуже важка* пневмонія визначається як сукупність вищевказаних симптомів плюс один із наступних: ціаноз, виражений респіраторний дистрес, неможливість прийому рідини чи постійне блювання, порушення свідомості, заторможеність, судоми.

ВОГНИЩЕВА ПНЕВМОНІЯ

Клінічні та діагностичні критерії:

- прояви пневмонічного статусу;
- субфебрильна або фебрильна температура;
- загальні симптоми інтоксикації: в'ялість або підвищена дратівливість, плаксивість, порушення апетиту, сну, блідність шкіри;
- сухий або глибокий вологий кашель;
- задишка або прискорене дихання, як правило, за відсутності обструктивного синдрому; обструктивний синдром (менше ніж у 5 % хворих);
- тахікардія, що не відповідає рівню підвищення температури;
- іноді біль у грудній клітині при кашлі або глибокому диханні;
- зв'язок з респіраторною інфекцією, переохолодженням, протягами;
- можливі зміни запального характеру з боку верхніх дихальних шляхів, утруднене дихання через ніс, серозні виділення з носової порожнини, почервоніння слизової оболонки зіва.

Об'єктивні ознаки обстеження.

Перкусія грудної клітки: скорочення перкуторного звуку над вогнищем інфільтрації, легеневий звук або тимпаніт над рештою поверхні легень.

Аускультация легень: над ділянками ураження легень дихання жорстке або ослаблене, може бути з бронхіальним відтінком, а інколи бронхофонія

над місцем локалізації пневмонічного вогнища. Хрипи на початку хвороби можуть бути відсутні, а за їх наявності вони носять характер сухих та вологих від дрібнопухирчастих до крепітуючих.

Відсутність хрипів при аускультатції грудної клітини не виключає діагноз пневмонії, який остаточно встановлюється при рентгенологічному обстеженні.

Рентгенографія легень. Всі види пневмоній рентгенологічно протікають в дві фази: фазу розпалу та фазу стихання, проте кожна з пневмоній на рентгенограмі має свої характерні прояви.

Морфологічним субстратом вогнищевої пневмонії є розвиток кліткової запальної реакції навколо центру вогнища, куди проник збудник. Наявність декількох вогнищ свідчить про декілька епіцентрів ураження. Вогнищева пневмонія в фазу розпалу характеризується наявністю на рентгенограмі одного або декількох осередків запального характеру розміром від 0,3-0,5 до 1,5-2,0 см (рисунок 22 а, б).

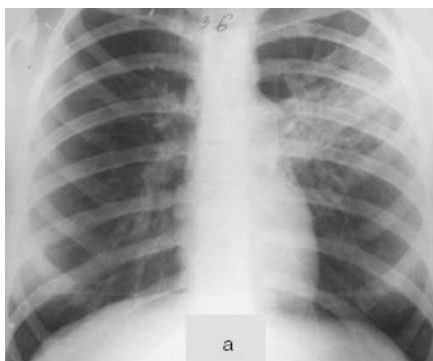


Рисунок 22. а — вогнищева пневмонія в верхній частці лівої легені хворої М., 13 років; б — контрольна рентгенограма після лікування протягом 6 діб хворої М., 13 років — вогнищеві тіні не визначаються

Форма вогнищевої тіні частіше округла, може бути і овальною. Вогнищеві тіні, як правило, інтенсивніші в центрі і менш інтенсивні по краях, що пояснюється тим, що вогнищева тінь має кулясту форму і більшу масу в центрі, ніж по периферії. *Контури* вогнищевих тіней, зазвичай, нечіткі, хоча можуть бути і доволі чіткими. Особливістю фази розпалу є те, що легеневий

рисунок у зоні запальних вогнищ не відслідковується. До рентгенологічних особливостей вогнищевої пневмонії слід віднести і те, що запальне ураження не зупиняється перед сегментарною межею і може переходити на сусідній сегмент.

Фаза розсмоктування вогнищевих пневмоній триває також близько 3-5 діб (залежно від стану імунітету, розмірів вогнищ тощо). Спочатку зменшується і зникає інфільтрація по периферії вогнищ, в такому випадку вогнище стає ніби більш інтенсивним у центрі. Після цього настає мовби «таїння» основної маси вогнища. Після того, коли вогнищеві тіні зникнуть, на перший план виходять зміни легеневого рисунка у вигляді його посилення і деформації на ділянці колишньої інфільтрації. Так названа «деформація» легеневого рисунка є тимчасовою, вона обумовлена супутнім бронхітом та порушеннями лімфообігу. Зміни легеневого рисунка можуть зберігатися до 2-3 тижнів, а потім зникати. Пізніше за все нормалізуються структура і розміри кореня на стороні ураження – інколи навіть до 1 місяця.

При проведенні рентгенографії після початку антибіотикотерапії, у більш пізні строки ознакою пневмонії може бути локальне посилення легеневого та бронхіального малюнка на місці інфільтрації, а також кореня легені на боці ураження.

Таким чином, середній строк існування інфільтративних змін вогнищевого характеру на рентгенограмах становить 8-12 діб. У випадках розвитку ускладнень (обмеженого плевриту, частіше костальної або поміжчасткової локалізації) термін розсмоктування може затримуватись до 3-4 тижнів. Слід пам'ятати, що якщо вогнищеві зміни не мають позитивної динаміки протягом 7-8 діб, то це свідчить або про розвиток ускладнень, або нечутливість флори до антибіотиків, що вимагає суттєвої зміни тактики лікування.

Лабораторні дані: аналіз крові – ШОЕ прискорена до 15-20 мм/год, лейкоцитоз, нейтрофілоз. Запальні зміни у крові у вигляді лейкоцитозу, здвигу лейкоцитарної формули вліво, збільшення ШОЕ непостійні і

спостерігаються тільки у половини хворих на початку хвороби, їх відсутність не суперечить діагнозу.

Біохімічні дані: диспротеїнемія за рахунок підвищення рівня гама-глобуліну.

Мікробіологічне та вірусологічне обстеження спрямовані на виявлення бактеріальних та вірусних збудників хвороби на слизових оболонках або в харкотинні. Для виявлення вірусів використовується імунофлюоресцентний метод, або ПЦР- діагностика при підозрі на ТОРЧ-інфекції. У дітей раннього віку пневмонія зумовлена бактеріальними або вірусно-бактеріальними асоціаціями, мікоплазмою. У дітей дошкільного та шкільного віку зростає етіологічна роль пневмококу.

У дітей раннього віку вогнищева пневмонія спочатку має переважно односторонню локалізацію і вогнища запалення поширюються на один сегмент, при цьому чим молодша дитина, тим частіше вогнища локалізуються в верхніх частках. При прогресуванні запального процесу вогнищеві тіні поширюються на сусідні сегменти, можлива навіть поява вогнищ у протилежній легені.

Клінічна і рентгенологічна діагностика пневмоній у дошкільному і шкільному віці менш складна, адже зміни легеневого рисунка, викликані збудниками, будуть менше вираженими. Вогнищеві тіні локалізуються переважно в нижніх частках. Злиття вогнищевих тіней у цій віковій групі буває рідше.

ВОГНИЩЕВО-ЗЛИВНА ПНЕВМОНІЯ

Клінічні та діагностичні критерії. Підвищення температури (амплітуда від субфебрильних цифр до 39-40 °С), кашель на початку захворювання сухий, малопродуктивний, потім вологий з виділенням харкотиння слизового або слизово-гнійного характеру, задишка інспіраторна, тахікардія, можливий колапс.

Перкусія грудної клітки – скорочення перкуторного звуку над легеньми при зливному характері запального процесу – тупість перкуторного звуку над інфільтрацією легень по периферії з тимпанічним відтінком.

Аускультация легень – виражене ослаблене дихання над інфільтратом. При розсмоктуванні вогнища пневмонії вислуховуються різнокаліберні вологі хрипи з поступовим їх зникненням. У випадку ускладнення деструкцією вислуховуються вологі (середньо- і дрібнопухирчасті) хрипи над вогнищем деструкції.

Рентгенографія грудної клітки – інфільтрація кількох долей легень. Можливе поєднання великовогнищевого процесу з вогнищами невеликих розмірів в інших відділах легень. На рентгенограмі великовогнищевий лобарний процес характеризується неоднорідною цільністю, а у випадках деструкції виявляються порожнини. Специфічна ознака вогнищево-зливної пневмонії – злиття тіні кореня легень з тінню інфільтрату.

Лабораторні дослідження.

Аналіз крові – лейкоцитоз до $20 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ 30-40 мм/год (лейкоцитоз вищий $15\text{-}20 \times 10^9/\text{л}$ і виражений нейтрофільний зсув свідчать про можливу загрозу деструкції легень).

Мікробіологічне дослідження харкотиння: виділяються стафілококи, пневмококи, клебсієлу, при ускладнених формах – синьо-гнійну паличку.

Ускладнення вогнищево-зливної пневмонії.

1. Легенева деструкція: погіршення загального стану, гіпертермія, кашель вологий з виділеннями слизово-гнійного або гнійного харкотиння.

2. Плеврит – біль в грудях над зоною локалізації процесу (в проекції пневмонічного інфільтрату), тенденція до затяжного перебігу, мала ефективність або неефективність терапії.

Рентгенотомографія, комп'ютерна томографія проводяться при ураженні верхніх долей, лімфатичних вузлів, середостіння, зменшенні об'єму долі, підозрі на абсцедування, були, за неефективності адекватної до ситуації антибактеріальної терапії пневмонії.

Хотілося б підкреслити і неможливість існування такого терміну, як «коренева» пневмонія. Вважається, що це поняття ввели рентгенологи по одних прямих рентгенограмах грудної клітки. На бічній рентгенограмі в таких випадках, як правило, має місце ураження VI сегмента справа, що проекційно накладається на тінь кореня в прямій проекції (рисунок 23 а, б).

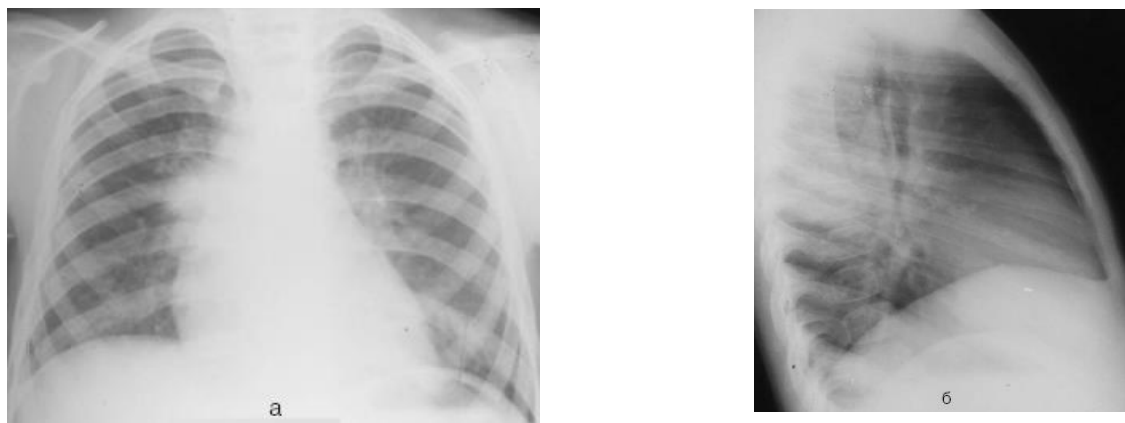


Рисунок 23. а, б — рентгенограми органів грудної клітки хворої К., 3 років, у двох проекціях з так названою «білякореневою пневмонією справа», а в дійсності вогнищево-зливна пневмонія в S₆ справа

Мікробіологічний аналіз харкотиння, плевральної рідини при ускладненні плевритом, сечі і крові при токсико-септичному стані.

Серологічне дослідження (визначення антитіл до грибків, мікоплазми, хламідії, цитомегаловірусу) за нетипового перебігу пневмонії і при імунодефіциті.

Імунологічне дослідження: визначення специфічних імуноглобулінів, ПЦР-діагностика.

Біохімічне дослідження крові за тяжкого перебігу пневмонії з проявами ниркової, печінкової недостатності.

Бронхологічне дослідження – лікувально-діагностична бронхоскопія за відсутності ефекту від адекватної терапії пневмонії, підозрі на стороннє тіло, аномалію розвитку бронхолегеневої системи або судин.

Ультразвукове дослідження серця і органів черевної порожнини при підозрі на сепсис, інфекційний ендокардит, вади розвитку серцево-судинної системи.

СЕГМЕНТАРНА ПНЕВМОНІЯ

Сегментарна пневмонія – це запальне ураження сегмента або декількох сегментів легень.

Схематичне зображення сегментів легень представлено на рисунку 24.

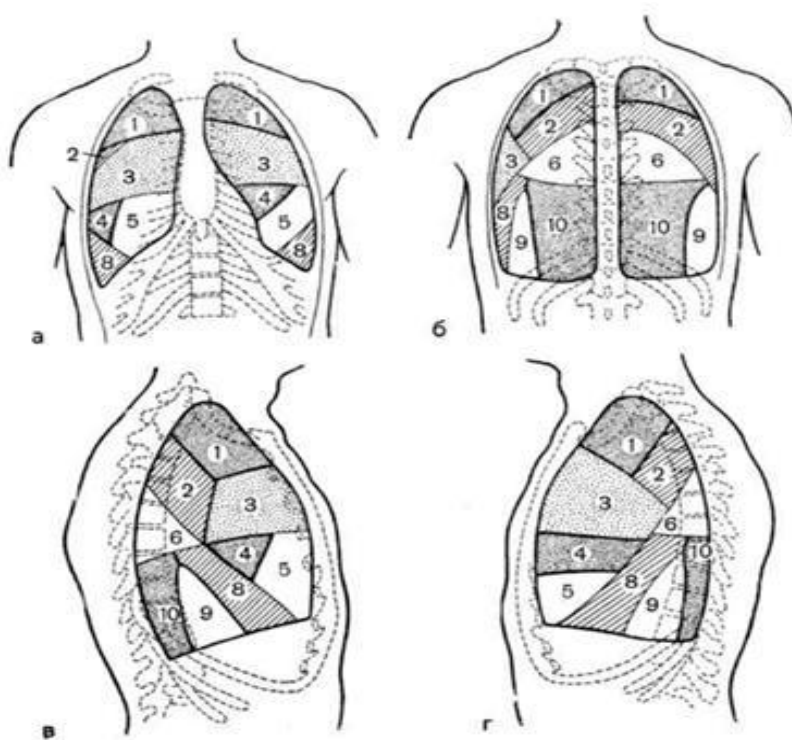


Рисунок 24. Схематичне зображення сегментів легень у відповідності до рекомендацій Лондонського міжнародного конгресу отоларингологів 1949 року. (за А. Н. Максименковим і співавт., 1960). а – вид спереду; б – вид ззаду; в – права легеня (вид збоку); г – ліва легеня (вид збоку).

Етіологічним фактором сегментарної пневмонії частіше є бактерії (пневмокок, стафілококи, гемофільна паличка), віруси, мікоплазма.

Особливості: поступовий початок, більш тривалий субфебрилітет, мізерні перкуторні та аускультативні дані в перші дні, виражена схильність

до торпідного, зтяжного процесу з можливим ателектазом ураженої ділянки, з загрозою формування обмеженого пневмосклерозу. Сегментарна пневмонія частіше спостерігається у дошкільному та в шкільному віці і локалізується в правій легені.

Клінічні симптоми: рідкий кашель, нерізко виражені ознаки дихальної недостатності та симптоми інтоксикації (головний біль, порушення сну, зниження апетиту, блідість шкіри, тіні під очима). Температура тіла піднімається вище 38 °С.

При перкусії – скорочення легеневого звуку над ураженим сегментом легень.

При аускультатії – над ураженою ділянкою легень вислуховується ослаблене дихання, сухі та вологі звучні дрібно- та середньопухирчасті хрипи на інших ділянках – жорстке дихання. Аускультативні зміни короткочасні і переважно зникають через 3-5 днів.

Діагноз ставиться на підставі **рентгенологічного дослідження грудної клітки** у двох проекціях (гомогенне затемнення з чіткими прямолінійними межами, які відповідають одному або декільком сегментам легень).

Сегментарна пневмонія, на відміну від вогнищевої, характеризується залученням у патологічний процес тканини одного або декількох сегментів, які знаходяться, як правило, в стані ателектазу (рисунок 25 а, б). Це обумовлює торпідність зворотного розвитку легневих змін і схильність до фіброзної трансформації з розвитком обмеженого пневмофіброзу.



Рисунок 25. а, б — рентгенограми хворого Ю., 2,5 років, хворого на сегментарну пневмонію верхньої частки правої легені при динамічному спостереженні через 8 діб

Для сегментарної пневмонії в фазі *розпалу* характерна чіткість і пряmolінійність межі поміж ураженим і неураженим сегментами, тільки слід пам'ятати, що ці ознаки можна виявити в оптимальній для кожного сегмента проекції. Відомо, що всі сегменти за формою нагадують піраміду, вершиною направлену до кореня легені, тому в правильній проекції рентгенологічно цей сегмент буде мати вигляд трикутника. Щоб межа ураженого сегмента була чіткою, необхідним є збіг поміжсегментарної межі з ходом рентгенівських променів. Медіальні межі сегментів зазвичай зливаються з тінню середостіння, нижні межі базальних сегментів – з куполами діафрагми. Для точнішої діагностики використовуються бічні рентгенограми та рентгенограми в положенні гіперлордозу.

У фазі розпалу захворювання пониження прозорості одного або декількох сегментів є гомогенним і легеневою рисунком у межах затемнення не візуалізується. Як правило, тінь інфільтрації зливається з тінню кореня. Тінь кореня є безструктурною за рахунок порушення лімфообігу, і чим більше сегментів залучено в патологічний процес, тим більш безструктурною є тінь кореня. До того ж, корінь розширюється і підвищується в інтенсивності.

Сегментарні пневмонії можуть бути ізольованими, а можуть поєднуватись з бронхітичним процесом. У таких випадках розширення коренів і інтенсивність їх будуть ще більшими. Як правило, межі сегментів при цьому виді пневмонії бувають втягнутими за рахунок ателектатичного компонента, і це приводить до деякого зменшення об'єму ураженого сегмента. Хоча інколи може спостерігатись деяка випуклість межі, вірогідніше за все, обумовлена вираженою ексудацією. Щодо диференційної діагностики треба пам'ятати, що чистий ателектаз дає зазвичай значно

більший ступінь зменшенню об'єму сегмента, більшу утягнутість контурів, при ньому відсутня реакція кореня.

Ателектатичний компонент може виникати одночасно з сегментарною пневмонією, а може приєднуватись і пізніше, що інколи диктує необхідність контрольного рентгенологічного дослідження для корекції терапії.

Фаза розпалу триває, як правило, 5-7 діб і переходить в фазу розсмоктування. Відомо, що всі ускладнення, які можуть виникати, з'являються частіше в цю фазу.

Фаза *розсмоктування* характеризується тим, що ділянка інфільтрації перестає бути гомогенною, з'являються окремі нечіткі, менш інтенсивні осередки просвітлення, обумовлені відновленням пневматизації альвеол. У зоні інфільтрації з'являється легеневий рисунок у вигляді згущених, тяжистих і доволі широких тіней, які, як правило, сходяться до кореня легені. У подальшому інфільтрація зникає повністю, альвеоли наповнюються повітрям і прозорість легені відновлюється. Зміни легеневого рисунка звичайно більше виражені в тій зоні, де була інфільтрація сегмента. Слід підкреслити, що зникнення інфільтрації може протікати по-різному. Частіше вона починає зникати з периферії сегмента, хоча інколи може проходити рівномірно по всій ураженій поверхні, створюючи картину «ніздрюватості». У деяких хворих може мати місце деяка затримка розсмоктування в перисцисуральних відділах. Поступово все ж інфільтрація зникає повністю до 10-14 доби захворювання. Пізніше нормалізується легеневий рисунок (2-3 тижні), відновлення структури кореня може проходити в строки до 3-4 тижнів.

При вірусних пневмоніях швидша регресія рентгенологічних ознак на відміну від пневмонії бактеріальної етіології.

ПОЛІСЕГМЕНТАРНІ ПНЕВМОНІЇ

Частіше бувають у дітей першого року життя. Вони протікають тяжко. Полісегментарні ураження легень характерні для аденовірусної інфекції.

Клінічні ознаки: тяжкі розлади дихання, у частини хворих з сегментарною пневмонією при одночасному залученні в процес плеври відмічається біль у боці, значне скорочення перкуторного звуку та ослаблене дихання, зростання інтоксикації. Часто при сегментарній пневмонії формується ателектаз, який сприяє затяжному процесові.

Клінічні ознаки ателектазу: задишка з частим поверхневим диханням, тахікардія, ціаноз, сплюснення половини грудної клітки, ослаблене дихання.

Діагноз ставиться на основі **рентгенографії грудної клітки** (гомогенні затемнення, звуження міжреберних проміжків, більш високе стояння діафрагми з тієї ж сторони та зміщення середостіння у бік ураженої легені).

При раптово виявленому ателектазі призначається масивна антибактеріальна терапія, фітотерапія, бронхоскопія, вібраційний масаж з постуральним дренажем грудної клітки.

Для ателектазу характерна торпідність зворотного розвитку легеневих змін при швидкому зникненні клінічних проявів.

ПНЕВМОНІЯ КРУПОЗНА (пневмококова, часткова, плевропневмонія)

Крупозну пневмонію майже завжди викликає пневмокок, рідше – диплобацила та ін. У віці немовлят крупозна пневмонія майже не спостерігається, трохи частіше буває у дітей з 2 до 5 років, але у найбільш типовій формі спостерігається тільки у дітей 5-15 років.

У ряді випадків захворюванню сприяє швидке та значне охолодження або травма – фізична чи психічна. Для крупозної пневмонії характерний розвиток фібринозного запалення у межах однієї долі (або 2-3 сегментів однієї долі).

Клінічні та діагностичні критерії

Початок захворювання звичайно раптовий з високою (до 41 °С і вище) температурою, ознобом, різким токсикозом, що нерідко супроводжується блюванням, збудженням, маренням. Легенева симптоматика затримується, що часто утруднює діагностику.

У малих дітей еквівалентом ознобу буває різка блідість і повторне блювання. Гастро-інтестинальний синдром при крупозній пневмонії імітує перитоніт або апендицит.

У деяких дітей до блювання приєднується ригідність м'язів потилиці, клонічні судоми.

Із самого початку захворювання спостерігається почастищення дихання до 50-60 за хвилину (при співвідношенні з пульсом 1:3 і 1:2,5), воно супроводжується стогоном, з'являється нестерпний поштовхоподібний кашель. Рано виявляється деяке відставання при диханні однієї половини грудної клітки, однобічне почервоніння щоки.

У перші дні хвороби підсилення голосового тремтіння, бронхофонії, до яких, подалі приєднується бронхіальне дихання. Кашель спочатку відсутній, потім сухий, у подальшому – з виділенням харкотиння (у дітей старшого віку – іржавого кольору).

Перкуторно – ділянка вкороченого звуку над зоною ураження на фоні жорсткого або ослабленого дихання.

Для цієї форми запалення легень притаманне поширення процесу на всю долю і відсутність дифузних бронхітичних хрипів. На 2-3 добу хвороби на висоті вдиху **при аускультатії** може прослуховуватися крепітація, але через часте і поверхневе дихання крепітацію нерідко важко почути. Іноді над зоною ураження можна визначити наявність дрібнопухирчастих вологих або сухих хрипів. При зникненні крепітації можливе виявлення шуму тертя плеври.

Найчастішими ускладненнями є плеврити (сухі і випітні). Вони можуть розвиватися одночасно – парапневмонічні або після пневмонії (метапневмонічні).

Клінічна картина крупозної пневмонії може спостерігатися і при великовогнищевій пневмонії, котру можна розглядати як початкову форму крупозної.

З початком розрідження фібринозного ексудату і відновлення аерації альвеол зменшується притуплення перкуторного тону, слабшає бронхіальне дихання і знову з'являється крепітація. У процесі розсмоктування ексудату бронхіальне дихання змінюється на жорстке, потім везикулярне, зникає вкорочення перкуторного тону, посилення голосового тремтіння і бронхофонії. Іноді у стадії розрідження над зоною пневмонічного інфільтрату з'являються дзвінкі дрібнопухирчасті хрипи. З самого початку захворювання з'являється тахікардія, пульс частий 120-140 ударів за хвилину слабого наповнення.

Довготривала тахікардія, притаманна тяжкому перебігу крупозної пневмонії. При цьому спостерігається зниження артеріального тиску, можливий колапс.

В аналізі крові – лейкоцитоз до $10 \times 10^9/\text{л}$ – $20 \times 10^9/\text{л}$, зсув формули крові вліво. У нейтрофілах з'являється токсична зернистість. ШОЕ прискорюється до 20-40 мм/год.

При дослідженні сечі у розпалі хвороби відмічається зменшення діурезу, збільшення її питомої ваги, наявність невеликої кількості білка.

На 5-7-9 день хвороби за ефективного лікування температура падає критично, рідше літично, і поступово настає видужування. Цей період відбувається із швидким покращенням загального стану хворого і зниженням запального процесу у легенях. Кашель стає вологим, зникає задишка, харкотиння менш в'язке і легше відділяється. Дихання стає спокійним, його частота нормалізується. При фізикальному обстеженні майже завжди вдається прослухати крепітуючі хрипи у результаті розрідження харкотиння.

Рентгенологічне дослідження виявляє збільшення та підсилення легеневого рисунка ураженої ділянки легень, розширення коренів легень, а з 2-3-го дня захворювання гомогенне затемнення долі або її сегментів (рисунок 26).

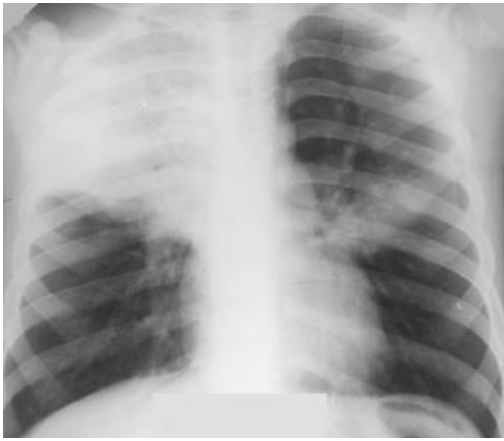


Рисунок 26. Рентгенограма органів грудної клітки хворого Ш., 4 років, що захворів на крупозну пневмонію справа в верхній частці і зліва в S₆

Частіше спостерігаються нижньодольові пневмонії. Завичай процес локалізується у одній легені, однак у 5-10% випадків можливі двобічні ураження.

При крупозній пневмонії уражається зазвичай 2-3 сегменти, рідше більше (рисунок 27). Двочасткове ураження є рідкісним.



Рисунок 27. Рентгенограма органів грудної клітки хворого Б., 6 років, що захворів на тотальну крупозну пневмонію правої легені

Рентгенологічно відрізнити тінь, обумовлену крупозною пневмонією, від вогнищево-зливної або сегментарної буває важко, тому діагноз базується на клінічних даних.

В стадію *приливу* має місце посилення легеневого рисунка в ураженій частці внаслідок виникаючої гіперемії. Прозорість ураженої ділянки легені дещо знижується. Корінь на стороні ураження розширюється, стає малоструктурним. Якщо процес розміщується в сегментах нижньої частки, знижується рухомість діафрагми.

В стадію *спечінкування* з'являється інтенсивна тінь ураженої ділянки. Інтенсивність тіні в напрямку кореня наростає, однорідність також. Корінь ще більше розширюється, стає безструктурним. Нерідко в плевральній порожнині діагностується випіт, який краще візуалізується при латерографії. Рентгенологічних відмінностей поміж стадіями червоного і сірого спечінкування немає.

Стадія *завершення* характеризується поступовим, проте доволі швидким зменшенням інтенсивності тіні та її розмірів, деколи – фрагментацією, хоча корінь, як і легеневий рисунок у зоні пневмонії, ще протягом 2-3 тижнів залишається зміненим.

У ряді випадків запальний процес розвивається в межах частини сегмента, зазвичай на ділянці, котра межує з поміжчасточковою щілиною. Такі зміни називаються перисцисуритами, вони характеризуються скупими фізикальними проявами (рисунок 28 а, б).



Рисунок 28. а, б — рентгенограма органів грудної клітки хворого Н., 7 років, з розвитком перисцисуриту у верхній частці правої легені та контрольна рентгенограма через 10 діб після лікування – інфільтрація не визначається

Сучасні особливості перебігу пневмонії: менше виражені симптоми інтоксикації, дихальної недостатності, ураження одного або декількох сегментів зустрічається частіше, ніж дольові пневмонії, зменшується тривалість лихоманкового періоду. На другий тиждень від початку

антибактеріальної пневмонії температура тіла може знижуватись або залишатись субфебрильною. При позитивному перебігові пневмонічне вогнище розсмоктується до кінця 3-4 тижня.

Атипові форми крупозної пневмонії:

1. Центральна – вогнище запалення знаходиться у глибоких ділянках легень, тому дані фізикального обстеження невиразні, лише рентгенологічне обстеження дозволить уточнити діагноз.

2. Абортивна форма – початок хвороби гострий, бурхливий, але тривалість хвороби зменшується до 2-3 днів.

3. Масивна пневмонія – запальний процес швидко поширюється на інші долі легені. Масивна пневмонія нагадує ексудативний плеврит, але перкуторна тупість при цій формі менших розмірів.

4. Ареактивна пневмонія – виникає у дітей із зниженою реактивністю. Початок її не гострий, ознаки запалення розвиваються поступово, температура субфебрильна. Загальне нездужання – перебіг хвороби в'ялий. Дані об'єктивного обстеження мізерні.

5. Мігруюча пневмонія – характеризується переходом запального процесу на сусідні ділянки. Така пневмонія характеризується більш подовженим перебігом.

6. Апендикулярна форма – симулює клінічну картину апендициту і зустрічається частіше при локалізації процесу у нижніх долях. Незважаючи на гострі болі в череві, які локалізуються у ілеоцекальній області, хворий допускає глибоку пальпацію черева, коли вдається відвернути його увагу.

7. Тифоподібна форма нагадує черевний тиф. Початок захворювання поступовий з тривалим лихоманковим періодом і літичним зниженням температури.

8. Менінгеальна форма відрізняється тим, що з перших часів захворювання визначаються виражені мозкові симптоми (головний біль, судоми, блювання, сонливість). Крім того, характерним є наявність менінгеальних симптомів (ригідність м'язів потилиці, стійкий червоний

дермографізм, симптом Керніга). Таким хворим призначається люмбальна пункція як у діагностичних, так і у лікувальних цілях. Спинно-мозкова рідина прозора, витікає під підвищеним тиском, цитоз і білок у нормі.

Клінічні прояви крупозної пневмонії змінюються від періоду захворювання: начального, періоду розпалу, періоду видужання. Перебіг крупозної пневмонії може ускладнюватись розвитком гострої дихальної недостатності, серцево-судинної недостатності, пара- і метапневмонічними плевритами, емпіємою плеври, деструкцією легеневої тканини, абсцесом і гангrenoю легень, інфекційно-токсичним шоком, синдромом внутрішньосудинного дисемінованого згортання.

Бактеріальні пневмонії

Пневмококова пневмонія

Епідеміологія пневмококової пневмонії. Рівень захворюваності вищий у зимовий період і перші весняні місяці. В першу чергу її викликають штами типу 14, 1, 6 та 19. Розповсюджують інфекцію приховані носії патогенних типів пневмококу (в 90 %). Хворі діти, як розповсюдники інфекції – в 10 % випадків. Одужання супроводжується виробленням видоспецифічних антитіл.

Клініка. *У дітей перших років життя* ця пневмонія починається з респіраторної вірусної інфекції з утрудненим диханням через ніс. Через кілька днів послідовно розвивається пневмонічний статус з різким підвищенням температури до високих цифр, гострою лихоманкою, частим болем у боці, болючим кашелем. Загальний стан дітей раннього віку важкий, дихання стогнуче, задишка із втягуванням міжреберних проміжків, тахікардія. **Фізикально** – при перкусії мозаїчне скорочення над легеньми (у дітей молодшого віку), а у дітей старшого віку – перкуторно скорочення часто за відсутності хрипів. **При аускультатії** ослаблене дихання та ніжні крепітуючі хрипи на боці ураження, але рідше, ніж у старших дітей.

У дітей старшого віку та у підлітків після короткого катарального періоду раптово з'являється озноб з підвищенням температури тіла до 40,5

°С, тахіпное, хворий неспокійний, іноді марить. Шкіра бліда, можливий периоральний ціаноз. Діти сплять на хворому боці.

При перкусії притуплення перкуторного звуку, **аускультативно** – ослаблення дихання, прослуховуються дрібнопухирчасті, крепітуючі хрипи на боці ураження.

У процесі хвороби клінічні ознаки змінюються. Класичні симптоми проявляються на 2-3-й день хвороби: притуплення перкуторного звуку, бронхофонія та зникнення хрипів. З початком процесу розрешення з'являються вологі хрипи і ознаки ущільнення зникають. Сухий кашель, який був на початку, змінюється на вологий, виділяється велика кількість харкотиння, іноді з домішками крові. **Рентгенологічне дослідження** у дітей раннього віку показує вогнищеві тіні, іноді інфільтрацію кульовидної форми, яка патогномопічна для пневмококової інфекції. Часто фізикальні зміни запізнюються щодо рентгенологічних змін.

Патогномонічним для пневмококової пневмонії є лейкоцитоз $15-40 \times 10^9/\text{л}$ з нейтрофільним зсувом вліво.

Ускладнення пневмококової пневмонії – серозно-фібринозний плеврит, рідше – менінгіт, отит.

Стрептококова пневмонія

Часто етіологічним чинником буває β -гемолітичний стрептокок, зеленкуватий стрептокок. Клініка подібна до пневмококової пневмонії. Відрізняється залученням у пневмонічний процес інтерстиціальної тканини. Часто виникають інфільтрати, міждольові або кістно-діафрагмальні плеврити.

Клініка. Початок може бути поступовим або гострим. Підвищення температури, лихоманка, кашель спочатку сухий або зразу вологий. **При перкусії** над легенями скорочення перкуторного звуку над вогнищем запалення та тимпаніт при інтерстиціальному процесі. **При аускультатії** зменшення інтенсивності дихання над вогнищем запалення, а при розсмоктуванні процесу з'являються хрипи різної інтенсивності та кількості.

Рентгенологічна картина – різної інтенсивності та розмірів вогнищеві тіні або інтерстиціальна інфільтрація легеневої тканини. Необхідним є рентгенологічний контроль динаміки захворювання (рентгенологічні зміни можуть залишатися на протязі до 10 тижнів).

Аналіз крові виявляє лейкоцитоз. Підвищення титру антистрептолізину підтверджує даний діагноз. Виділення із слизу глотки великої кількості β -гемолітичного стрептококу групи А є непрямим підтвердженням стрептокової етіології пневмонії.

Стафілококова пневмонія

Стафілококова пневмонія – гостре гнійно-деструктивне запалення легень.

За класифікацією гостра стафілококова пневмонія поділяється так:

1. Гостра стафілококова деструкція легень. За генезом: первинна, вторинна форми;
2. Деструкція без плевральних ускладнень: а) абсцеси, б) були.
3. Деструкція з плевральними ускладненнями – піопневмоторакс: а) напружений, б) без напруження, в) відокремлений.

Піоторакс: а) тотальний, б) відокремлений, в) плащовидний.

Пневмоторакс: а) напружений, б) ненапружений, в) відокремлений.

Стафілококова пневмонія також поділяється на гостру і затяжну, септичну і без ознак сепсису.

Фази або періоди: а) гостра прогресуюча, б) відносна стабілізація, в) залишкові зміни.

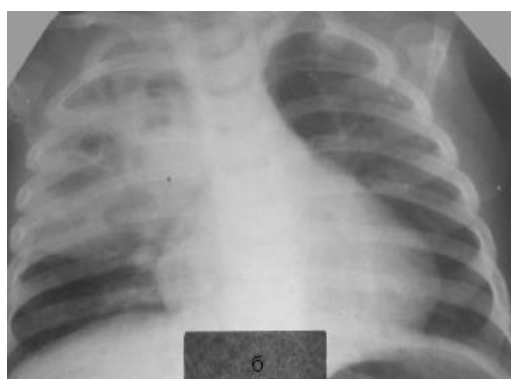
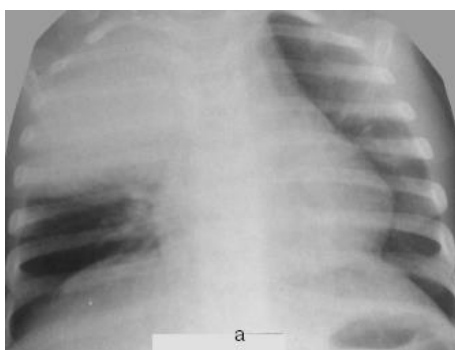
Клініка. Виникає частіше у дітей раннього віку. Може бути бронхогенне інфікування – гострий початок, а при септичному процесі – поступовий. Підвищення температури до гектичних цифр. Прояви інтоксикації – бліда шкіра, ціаноз шкіри та слизових, глухість тонів серця, ембріокардія, парез кишечника.

Фізикальні дані – великовогнищевий характер притуплення, над яким вислуховується велика кількість дрібнопухирчастих вологих хрипів. Великі

вогнища інфільтрації можуть перетворюватися в абсцеси. При виникненні абсцесів різко підвищується температура. За розвитку емпієми плеври може бути плевро-пульмональний шок (бліда шкіра, ціаноз, розлади дихання та серцевої діяльності). При піопневмотораксі можливе зміщення органів середостіння, за рахунок чого порушується серцева діяльність.

Рентгенологічна картина на початку захворювання характеризується масивними інфільтратами сегментарного або полісегментарного характеру в різних долях легень. На фоні масивної інфільтрації внаслідок дії стафілотоксину у центрі інфільтрації з'являються ділянки просвітлення – за рахунок деструкції, а потім бул (емфізематозні здуття утворюють кулеподібні порожнини) або пневматоцеле. Вони можуть бути як поодинокими, так і множинними. Внутрішні їх контури частіше чіткі. Зазвичай у них вмісту немає, хоча інколи може бути невелика кількість детриту. За несприятливого перебігу розміри і кількість пневматоцеле можуть наростати (рисунок 29 а, б, в). Є загроза виникнення пневмотораксу (рисунок 30).

Якщо порожнини розміщуються субплеврально, то можуть проникати в плевральну порожнину. В такому випадку легенева форма деструктивної пневмонії переходить в легенево-плевральну.



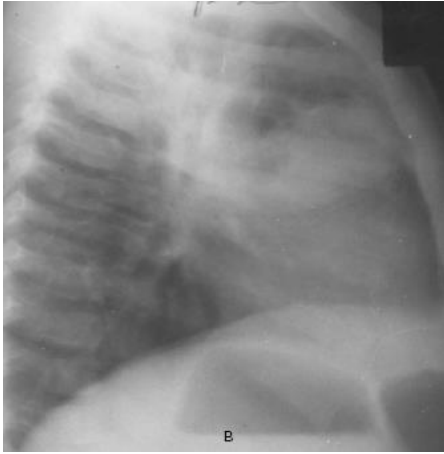


Рисунок 29. а, б, в — рентгенограми органів грудної клітки хворого 3., 4 міс., з інтервалом в 4 дні. Розвиток деструктивної пневмонії у верхній частці правої легені

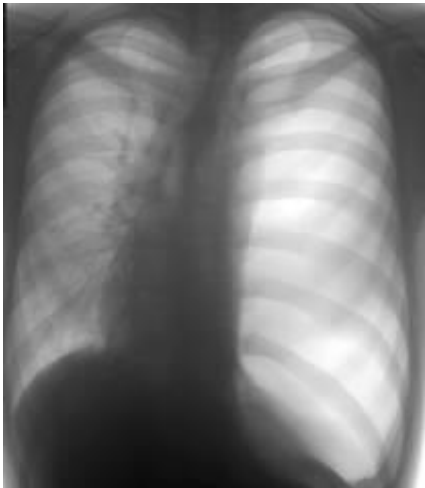


Рисунок 30. Лівобічний пневмоторакс

Оскільки запальний процес стафілококової природи характеризується випадінням великої кількості фібрину, утворюються чисельні злуки, які і пояснюють формування в таких випадках обмеженого пневмотораксу. Процес нерідко ускладнюється плевритом, хоча кількість рідини, як правило, не буває великою. Можливий розвиток емпієми.

Деструктивні зміни призводять або до розвитку пневмофіброзу, або до формування напружених кіст (рисунок 31).

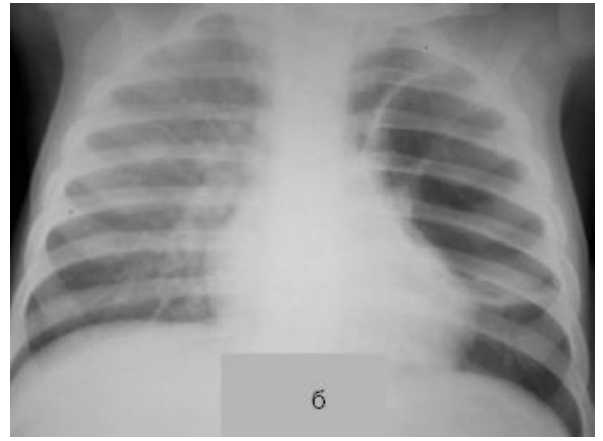
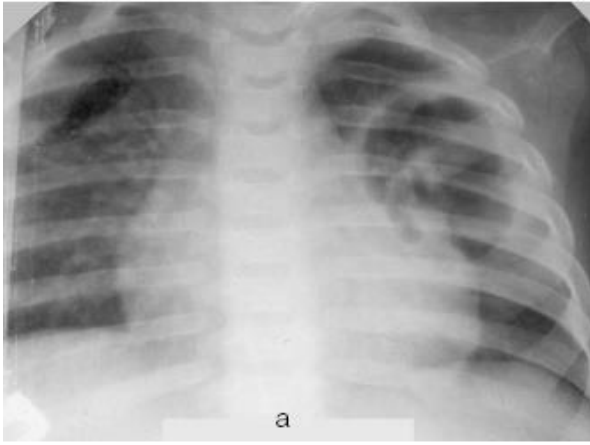


Рисунок 31. а, б — напружена кіста лівої легені хворої Т., 10 міс., як ускладнення деструктивної пневмонії при динамічному обстеженні

Діагноз встановлюється на основі даних клініки, рентгенологічної картини, виявлення в харкотинні та в ексудаті патогенного стафілококу.

Фактори ризику розвитку деструкції легень у дітей:

- Лобарний інфільтрат.
- Синпневмонічний плеврит.
- Ранній вік.
- Антибактеріальна терапія через 3 доби після початку захворювання.
- Збереження лихоманки більше 5 діб на фоні адекватної антибактеріальної терапії.
- Наявність больового синдрому.
- Сірий колір шкіри.
- Лейкоцитоз більше $15 \times 10^9/\text{л}$.
- «Застиглий» рентгенологічний інфільтрат.

Ознаки бактеріального шоку при пневмоніях у дітей:

- Розлад периферичної гемодинаміки (холодні кінцівки, мармуровість шкіри, акроціаноз, зниження діурезу).
- Ціаноз слизових, який не коригується при назальній або масковій кисневій терапії.
- Частота дихання, яка перевищує вікову норму у 2 рази і більше.

- Зниження сатурації менше 92 %.
- Порушення свідомості.
- Лейкоцитоз або лейкопенія, тромбоцитопенія.

Хламідійна пневмонія

Особливістю цих пневмоній є те, що збудник захворювання знаходиться внутрішньоклітинно, що унеможлиблює його виділення з допомогою традиційного бактеріологічного дослідження харкотиння, а другою особливістю є те, що β -лактамі антибіотики на збудник не впливають. У роду хламідій виділяють: *Chlamydia* та *Chlamydophila* (згідно нової класифікації).

З представників роду *Chlamydia* патогенетичною для людини є *Chlamydia trachomatis*.

Збудник хламідіозів має тропізм до епітеліальних клітин кон'юнктиви, бронхіол легень, уrogenітального тракту. Розповсюдження хламідій призводить до загибелі клітин. Мікроби потрапляють до крові, паренхіматозних органів, фіксуються у лімфоїдній тканині, де можуть персистувати довгий час.

Циклічність розмноження збудника, а також здатність довготривалого (іноді кілька років) зберігання у клітинах (особливо лімфоїдної тканини) може зумовлювати рецидивуючий та хронічний перебіг хвороби, супроводжуватися імунопатологічними реакціями. Постінфекційний імунітет короткотривалий та нестійкий.

Пневмонія, викликана збудниками *Chlamydophila psittachi*, може розвинути у осіб, що контактували з інфікованими птахами: курками, голубами, папугами, горобцями, чайками. Інкубаційний період від 6 до 14 днів.

Захворювання може проявлятися у трьох клінічних формах: пневмонічній, грипоподібній, тифоподібній.

Діагностичні критерії пневмонії: гострий початок; підвищення температури, котра може зберігатися 6-10 днів, іноді блювання, слабкість,

втрата апетиту, ангіна, фотофобія, міалгії, різкий головний біль, брадикардія, приглушення серцевих тонів, гіпотонія.

Через 1-3 дні з'являються ознаки ураження органів дихання: кашель спочатку сухий потім вологий, задишка, зрідка біль у боці.

Фізикальні дані: вкорочення перкуторного тону на обмеженій ділянці, так само ослаблене дихання, на фоні якого прослуховуються дрібнопухирчасті дзвінки хрипи та крепітація. Зрідка прослуховується шум тертя плеври. Схильності до нагноєння, абсцедування не спостерігається.

Клінічна картина може нагадувати грип, але без ознак ураження верхніх дихальних шляхів: риніту, фарингіту, трахеїту.

Перебіг хвороби зазвичай довготривалий: лихоманка може спостерігатися до двох тижнів, можливі рецидиви; пневмонічні зміни зникають повільно; астенизація спостерігається до 2-3 місяців. Клінічний аналіз крові виявляє прискорену ШОЕ, еритро- і лейкоцитопенію, хоча можливий і лейкоцитоз.

Рентгенологічне обстеження: в легенях зміни у вигляді лобулярних (часткових), сегментарних і лобарних інфільтратів.

Діагностичне значення має підвищений рівень IgM антитіл до хламідійного антигену та збільшення не менш ніж у чотири рази рівня антихламідійного IgG у динаміці через 3-4 тижні від першого аналізу.

Прогноз зазвичай сприятливий.

Інфекції, що спричинені *chlamydothila pneumoniae*, визначаються як хламідіофільні, і викликають передусім ураження дихальної та серцево-судинної систем.

Збудник поширюється повітряно-крапельним шляхом, виділяючись від хворих та носіїв у невеликих кількостях. Хворіють діти приблизно з 5 років (за даними серологічних ретроспективних обстежень), в підлітковому віці інфікованість значно збільшується.

Для хворих на хламідійну пневмонію дітей молодшого шкільного віку більш властивим є порушення загального стану, наявність бронхообструктивного синдрому.

Клініка пневмонії, спричинена *chlamydoiphila pneumoniae*, характеризується спочатку тяжким фарингітом, захрипим голосом, лихоманкою, збільшенням шийних лімфатичних вузлів. У старшому віці частіше спостерігається в'ялий початок, помірне та нетривале підвищення температури тіла.

Кашель спочатку сухий, непродуктивний, поступово підсилюється і набуває кашлюкоподібний, приступний характер, без реприз, але супроводжується загальним ціанозом, тахіпноє, блювотою. Загальний стан дітей погіршується.

До кінця тижня кашель стає вологим, з'являється укорочення перкуторного тону та дрібнопухирчасті хрипи. У молодших школярів у випадку переважання бронхообструктивного синдрому дрібнопухирчасті хрипи часто відсутні.

Звертає увагу невідповідність симптомів пневмонії та маловиражених симптомів інтоксикації.

При **рентгенологічному обстеженні** множинні дрібнокоміркові інфільтровані тіні на фоні незначного здуття і підсилення рисунку легеневої тканини.

В **аналізі крові** прискорення ШОЕ (до 40-60 мм/год) при нормальній кількості лейкоцитів або лейкоцитозі (до $20 \times 10^9/\text{л}$), підвищений рівень антихламідійних IgM.

Перебіг пневмонії довготривалий, може мати рецидивуючий характер, але прогноз сприятливий. Є дані про спонтанне одужання.

Антибіотикотерапія: макроліди, в окремих випадках фторхінолони.

Хламідіози – захворювання, що викликані *Chlamidia trachomatis*.

Гостра хламідійна інфекція, викликана *chlamidia trachomatis*, у новонароджених може спостерігатися при наявності уrogenітальних

захворювань у батьків, при патології вагітності матері, затримці розвитку і гіпотрофії плоду, розвитку у матері дитини у період вагітності гінекологічних захворювань.

Ця інфекція найчастіше протікає у формі кон'юнктивіту та пневмонії, рідше розвивається генералізована інфекція з ураженням легень, серця, органів травлення, симптомами ураження ЦНС.

Мікоплазмова невмонія. Етіологія – *Mycoplasma pneumoniae*. Захворювання починається поступово. Кашель на тлі фарингіту. Субфебрильне підвищення температури. **При перкусії** легень без особливостей. **При аускультатії** легень велика кількість вологих (до крепітуючих) хрипів. Локалізація запального процесу однобічна. За характером – вогнищева, або дольова. **На рентгенограмі** негомогенна інфільтрація, більш інтенсивна поблизу коренів легень. Затемнення розповсюджується на долю, або більш поширене.

Діагноз на основі бактеріологічного та серологічного обстеження харкотиння та крові.

Диференціальна діагностика різних клініко-рентгенологічних форм пневмоній представлена в таблиці 19.

Таблиця 19

Диференційна діагностика клініко-рентгенологічних форм пневмоній

Клінічні ознаки	Вогнищева	Сегментарна	Крупозна	Інтерстиціальна
Вік	Частіше у ранньому віці	Моносегментарні частіше у дітей 3-7 років та школярів. Полісегментарні – у дітей 1-2 року життя	Частіше у школярів. Іноді у дітей 2-5 років	Частіше у недоношених та немовлят. У старшому віці – в ослаблених дітей
Зв'язок з ГРВІ	Так	Може бути	Звичайно ні	Може бути
Біль у животі, грудній клітці	При легеневих ускладненнях	Часто	При легеневих ускладненнях	Рідко
Характер розвитку пневмонії	Поступовий протягом 1 тижня або раптово за 1-3 доби	Частіше раптовий розвиток. Менш стрімкий розвиток при вірусному трахеобронхіті	Циклічний перебіг. Може бути атиповий перебіг: центральна, абортівна, мігруюча, апендикулярна, менінгеальна, тифоподібна	Гострий початок у дітей раннього, дошкільного віку. Підгострий, малосимптомний – у дітей шкільного віку. Перебіг $\geq 6-8$ тижнів
Ускладнення	Легеневі (частіше деструкція)	У половини дітей виникають плевральні ураження	Легеневі, частіше плеврит	Переважає дихальна недостатність

	при вогнищезливній формі			
Синдром токсикозу	Залежить від розміру вогнища, від наявності вогнищезливних форм	Виражений	Виражений	Частіше помірний. Але може бути виразний: нейротоксикоз, дихальна недостатність, гарячка
Респіраторний синдром	Кашель продуктивний	Нечастий, малопродуктивний	Сухий, нечастий з початку хвороби, до 4-7 дня – продуктивний	Частий нападopodobний малопродуктивний кашель
Характер, виразність задишки	Змішана. Виразність залежить від поширеності вогнищ	Змішана. Виражена	Змішана. Виражена	Змішана. Може бути експіраторна
Голосове тремтіння над вогнищем запалення	Посилене при помірних і великих розмірах вогнищ	Посилене	Посилене	Немає чітких змін
Перкуторні дані	Вкорочення перкуторного звуку	Вкорочення перкуторного звуку	Вкорочення у стадії приливу	Тимпаніт
Аускультативні дані	Жорстке з «бронхіальним» хрипами. Над вогнищами – послаблене або жорстке	Послаблене дихання чи бронхіальне над вогнищем інфекції	В залежності від стадії: послаблене, непостійна крепітація у стадію приливу, потім бронхіальне дихання, бронхофонія, хрипи не вислуховуються, але до 4-7 дня стадії спечінкування з'являється крепітація. У періоді завершення безліч вологих хрипів над ураженою часткою	Жорстке. Поодинокі сухі хрипи. Іноді крепітація
Наслідок пневмонії	Видужання. При вогнищезливній формі - часті легеневі ускладнення	Існує ризик формування пневмосклерозу	Видужання при своєчасному призначенні антибіотика, що діє на пневмокок	Повне видужання або формування пневмосклерозу
Аналіз крові	Помірний нейтрофільний лейкоцитоз. Збільшена ШОЕ	Гострі запальні зміни	Виразний нейтрофільний лейкоцитоз. Підвищення ШОЕ до 20-40 мм/год	Помірний нейтрофільний лейкоцитоз, у випадку вірусних збудників - лімфоцитарний. Прискорення ШОЕ
Рентгенографія легень	Вогнищева інфільтрація в легенях	Гомогенні затемнення з чіткими прямолінійними межами (відповідає одному чи кільком сегментам), зниження структурності кореня з боку ураження	У стадії приливу - посилення судинного рисунка і обмежена рухливість діафрагми. У стадії спечінкування - гомогенні тіні з чіткими контурами, що відповідають частці з залученням у процес кореня й прилеглої плеври	«Комірчастий» вид легень

Лікування

Лікуванню у стаціонарі підлягають хворі на гостру пневмонію:

- у віці до 3 років;
- з ускладненим перебігом захворювання;
- при наявності дихальної недостатності 2-3 ступенів і нестабільній гемодинаміці;
- діти з гіпотрофією;
- діти з вродженими вадами розвитку серцево-судинної системи, аномаліями розвитку трахеобронхіальної системи та легень;
- з несприятливим преморбідним фоном;
- з наявністю супутніх хронічних захворювань;
- за несприятливих соціально-побутових умов.

Діти з деструктивною пневмонією, плевритом потребують переведення до хірургічного відділення. Показанням до термінового переведення є виникнення пневмотораксу і піопневмотораксу.

Показаннями щодо госпіталізації у відділення інтенсивної терапії є :

- розвиток загрозливих станів з декомпенсацією і втратою життєво важливих функцій організму;
- гостра дихальна недостатність III-го ступеня;
- гостра серцево-судинна недостатність;
- набряк легень;
- колапс;
- зупинка серця;
- набряк мозку, судомний стан;
- явища нейротоксикозу, що не ліквідуються;
- стани, що потребують проведення штучної вентиляції легень, дефібриляції, наркозу;
- підозра на деструкцію легень, плеврити.

Лікуванню в домашніх умовах підлягають діти, хворі на гостру пневмонію:

- віком понад 3 роки;
- при легкому неускладненому перебігові захворювання;
- за відсутності токсикозу;
- за відсутності дихальної недостатності і серцево-судинної недостатності, або важких порушень в інших органах та системах організму;
- при достатньому рівні загальної і санітарної культури членів родини.

Лікар щодня відвідує хворого вдома до стійкого поліпшення загального стану дитини, потім через 1-2 дні до повного видужання.

Етіотропну терапію хворим на пневмонію проводять з урахуванням можливих збудників захворювання, з огляду на вік, походження пневмонії, клінічної картини.

Базисними препаратами в терапії пневмоній є антибіотики (АБ).

Принципи раціональної антибіотикотерапії пневмонії у дітей:

- Перед початком лікування необхідно провести забір матеріала для бактеріологічного дослідження.
- Стартова антибіотикотерапія повинна орієнтуватись на конкретну епідеміологічну ситуацію, особливості клініки, гемограми, враховувати етіологічну структуру в регіоні.
- Обов'язково враховувати анамнестичні дані про переносимість препаратів, які будуть застосовуватись, реакції на антибіотики, можливість перехресної алергії.
- Інформованість пацієнта, родичів про терміни антибактеріальної терапії, за необхідності можливі варіанти зміни антибіотиків.
- При виборі між двома альтернативними препаратами перевагу віддають препарату з оптимальнішим режимом введення, оптимальною ціною.
- Антибіотикотерапію починають відразу ж після встановлення діагнозу пневмонії. Своєчасність початку антибіотикотерапії попереджає розвиток токсичних і деструктивних явищ.

- Після уточнення клініко-рентгенологічної форми пневмонії можлива корекція призначених антибактеріальних препаратів.
- Обовязковий контроль ефективності проводимої антибіотикотерапії, розвитку небажаних медикаментозних реакцій.
- У випадку тяжкого перебігу пневмонії, що визвано бактеріальними асоціаціями, доцільне призначення комбінації антибіотиків
- У випадку вдалого вибору стартового антибіотика застосовувати принцип східчастої терапії з переходом від парентерального на пероральне введення того ж чи подібного антибіотика.
- Дотримуватись принципів необхідної тривалості антибіотикотерапії, сигналом до її закінчення є регресія основних симптомів.

Первинний вибір АБ за бактеріальної пневмонії, як і його заміну в разі неефективності, практично завжди проводять емпірично. Рекомендується для **емпіричної, стартової терапії** використовувати «захищені» пеніциліни, цефалоспорини 2-го покоління, рідше (за госпітальної пневмонії, у новонароджених) цефалоспорини 3-го покоління, нові макроліди(таблиця 20). Останні є препаратами вибору в разі атипових пневмоній.

Таблиця 20

Емпіричний вибір антибактеріальної терапії в залежності від віку, форми та етіології пневмонії

Вік, Форма пневмонії	Етіологія	Антибіотики вибору	Альтернативні антибіотики
1–6 міс, типова (фебрильна температура тіла, інфільтративна тінь на рентгенограмі)	Віруси E.coli Enterobacteriaceae S.aureus S.pneumoniae H. influenzae	Парентерально: амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам. Всередину: амоксицилін/клавуланат	Парентерально: цефазолін, цефуросим, цефтріаксон, цефотаксим, лінкоміцин, карбапенеми. Усі препарати можуть призначатися в комбінації з аміноглікозидами
1–6 міс, атипова (афебрильна з дифузійним процесом на рентгенограмі)	Віруси C.trachomatis	Всередину: сучасний макролід	
6 міс–6 років, типова, неускладнена	Віруси S.pneumoniae H.influenzae	Всередину: амоксицилін або/і сучасний макролід	Всередину: амоксицилін/клавуланат, цефалоспорини 2 покоління. Парентерально: ампіцилін, цефалоспорини 2-3 покоління
6–15 років, типова, неускладнена	S.pneumoniae	Всередину: амоксицилін або/і сучасний макролід	Всередину: амоксицилін/клавуланат, цефалоспорини 2 покоління Парентерально: лінкоміцин, цефалоспорини 2-3 покоління
6–15 років, атипова, неускладнена	M.pneumoniae C.pneumoniae	Всередину: сучасний макролід	Всередину: доксицилін (діти старші 8 років)
Пневмонія, ускладнена плевритом та деструкцією	S.pneumoniae H.influenzae Enterobacteriaceae S.aureus	Парентерально: амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам	Парентерально: цефалоспорини 2-4 покоління. Цефалоспорини + аміноглікозиди. Лінкосамід + аміноглікозиди. Карбапенеми

Етапний підхід в антибіотикотерапії пневмоній:

1. Препарати вибору:

- ✓ Пеніциліни і напівсинтетичні пеніциліни.
- ✓ Цефалоспорини 1 і 2 генерації.
- ✓ Макроліди.
- ✓ Лінкозаміни.

2. Препарати резерву:

- ✓ Антистафілококові і антисиньогнійні пеніциліни.
- ✓ Парентеральні цефалоспорини 2 і 3 генерації.
- ✓ Аміноглікозиди 2 і 3 генерації.
- ✓ Фторхінолони з урахуванням можливостей застосування в дитячому віці.

3. Препарати глибокого резерву:

- ✓ Карбапенеми.

✓ Монобактами.

✓ Ванкоміцин.

Вибір антибіотиків у випадку госпітальної пневмонії представлений у таблиці 21.

Таблиця 21

Вибір антибактеріальної терапії у випадку госпітальної пневмонії

Нозологічна форма	Препарат вибору	Альтернативний препарат
Пневмонії, що виникли у відділеннях загального профілю, без чинників ризику	Амоксицилін/клавуланат Ампіцилін /сульбактам Цефалоспорины 2–3 покоління, крім Цефтазидиму	Цефепім+Аміноглікозид, Фторхіноли – Левофлоксацин
Пневмонії, що виникли у відділеннях загального профілю, за наявності чинників ризику	Цефалоспорины 3 покоління Цефепім Цефтазидим або Цефоперазон+Аміноглікозид	Карбапенеми, Тетрациклін/клавуланат або Азтреонам Ванкоміцин

Дозування антибактеріальних препаратів у дітей зазначені в таблицях 22, 23.

Таблиця 22.

Дозування антимікробних препаратів у дітей

(Андрєєва І.В., Беденков А.В., Веселов А.В. і ін., 2009) віком від 1 місяця до

12 років*

Препарат	Добова доза в міліграмах на кг маси тіла (мг/кг) або одиницях дії (ОД)		Вікові обмеження	Примітки
	Інфекції легкі та середньої тяжкості	Тяжкі інфекції		
<i>Пеніциліни</i>				
Амоксицилін	Per os: 40 в 3 прийоми або 45 в 2 прийоми	-		Отит: 80-90 в 2 прийоми, цистит: 20
Амоксицилін/клавуланат	Per os: 20-40 в 3 прийоми або 45 в 2 прийоми	В/в: 120 в 4 введення	з 3 місяців	Отит: 80-90 в 2 прийоми, цистит: 20
Ампіцилін	В/м, в/в: 50-150 в 4 введення (до 4 г/добу)	В/м, в/в: 200-400 в 4 введення (до 12 г/добу)		
Ампіцилін/сульбактам	Per os: 50-150 в 2 прийоми (до 4 г/добу)	В/м, в/в: 200-400 в 3-4 введення (до 12 г/добу)		
Бензатин бензилпеніцилін	В/м: <1 року: 50 000 ОД/кг; 1-10 років: 600 000 ОД; >10 років: 1,2 млн ОД (до 2,4 млн ОД)	-		
Бензатин феноксиметилпеніцилін	Per os: <10 років: 50-100 000 ОД/кг; >10 років: 3 млн ОД в 3-4 прийоми	-		Для лікування стрептококової інфекції
Бензилпеніцилін	В/м, в/в: 50-100 000 ОД/кг в 4 введення	В/м, в/в: 250-400 000 ОД/кг в 6 введень		
Бензилпеніцилін прокаїн	В/м, в/в: 50-100 000 ОД/кг в 1-2 введення	-		
Біцилін-5	В/м: 50 000 ОД/кг	-		

Оксацилін	-	В/м, в/в: 200 в 4-6 введень		
Піперацилін	-	В/в: 150-300 в 3 введення, краплинно (не менше 30 хв)	з 12 років	
Піперацилін/тазобактам	-	В/в: 2,25-4,5 г кожні 6-8 год, краплинно (за 30 хв)	з 12 років	
Феноксиметилпеніцилін	Per os: <1 року: 20-30; 1-6 років: 15-30; 6-12 років: 10-20 в 4 прийоми (до 1 г/добу)	-		Стрептококова інфекція - <10 років: 0,5 г/добу в 2 прийоми; >10 років: 1 г/добу в 2 прийоми
<i>Цефалоспорины</i>				
I покоління				
Цефадроксил	Per os: 30-50 в 1-2 прийоми (до 2 г/добу)	-		
Цефазолін	В/м, в/в: 50-100 в 2-3 введення (до 4 г/добу)	В/м, в/в: 100-150 в 2-3 введення		
Цефалексин	Per os: 25-50 в 3 прийоми (до 2 г/добу)	-		
II покоління				
Цефаклор	Per os: 20-40 в 2-3 прийоми (до 1,5 г/добу)	-		Не використовувати при середньому отиті
Цефуросим	В/м, в/в: 50-100 в 3 введення (до 4 г/добу)	В/м, в/в: 100-150 в 3 введення		
Цефуросим аксетил	Per os: 20-40 в 2 прийоми (до 2 г/добу)	-		
III покоління				
Цефіксим	Per os: 8 в 1-2 прийоми	-	з 6 місяців	
Цефоперазон	В/м, в/в: 50-100 в 2-3 введення (до 4 г/добу)	В/м, в/в: 100-150 в 2-3 введення (до 6 г/добу)		
Цефоперазон/сульбактам	В/м, в/в: 40-80 в 2-4 введення	В/м, в/в: 160 в 2-4 введення		
Цефотаксим	В/м, в/в: 50-100 в 3 введення (до 4 г/добу)	В/м, в/в: 150-200 в 4 введення (до 8 г/добу)		
Цефтазидим	В/м, в/в: 75-100 в 2-3 введення (до 3 г/добу)	В/м, в/в: 125-200 в 3 введення (до 6 г/добу)		
Цефтибутен	Per os: 9 в 1-2 прийоми	-	з 6 місяців	
Цефтріаксон	В/м, в/в: 50-75 в 1-2 введення (до 2 г/добу)	В/м, в/в: 80-100 в 2 введення (до 4 г/добу)		З обережністю у дітей до 1 року – ризик псевдохолелітазу
IV покоління				
Цефепім	В/м, в/в: 100 в 2 введення (до 2 г/добу)	В/м, в/в: 150 в 3 введення (до 2 г/добу)	з 2 місяців	
<i>Карбапенеми</i>				
Іміпенем	-	В/в: 100 в 4 введення	з 3 місяців	
Меропенем	-	В/в: 100 в 4 введення	з 1-3 місяців	
<i>Аміноглікозиди</i>				
Амікацин	-	В/м, в/в: 15-20 в 1-2 введення		Бажаний моніторинг
Гентаміцин	-	В/м, в/в: 3-5 в 1-2 введення		Бажаний моніторинг
Нетилміцин	-	В/м, в/в: 4-7,5 в 1-2 введення		Бажаний моніторинг
Тобраміцин	-	В/м, в/в: 3-5 в 1-2 введення		Бажаний моніторинг

<i>Хінолони</i>				
Налідиксова кислота	Per os: 55 в 4 прийоми	-	з 3 місяців	
<i>Фторхінолони **</i>				
<i>Тетрацикліни</i>				
Доксициклін	Per os, в/в: 4 в 2 прийоми (до 0,2 г/добу)	В/в: 4 в 2 введення	з 8 років	У дітей <8 років тільки для профілактики сибірської виразки: 2,2 мг/кг кожні 12 годин
Тетрациклін	Per os: 25-50 в 4 прийоми (до 2 г/добу)	-	з 8 років	
<i>Макроліди</i>				
Азитроміцин	Per os: 10 в 1-й день і 5 з 2-го по 5-й дні; в 1 прийом 10 на протязі 3-х днів	В/в: 10 в 1 введення		Лайм-бореліоз: 20 в 1-й день і 10 з 2-го по 5-й дні. Стрептококовий тонзилофарингіт: 12 в 1 прийом на протязі 5 днів
Джозаміцин	Per os: 30-50 в 3 прийоми	-		
Кларитроміцин	Per os: 15 в 2 прийоми (до 0,5 г/добу)	-		
Мідекаміцину ацетат	Per os: 30-50 в 2-3 прийоми	-		
Рокситроміцин	Per os: 5-8 в 2 прийоми	-		
Спіраміцин	Per os: 150 000 МО/кг в 2 прийоми	-		
Еритроміцин	Per os: 40-50 в 4 прийоми (до 2 г/добу)	В/в: 40-50 в 4 введення (до 2 г/добу)		
<i>Лінкозаміди</i>				
Кліндаміцин	Per os: 15-25 в 3-4 прийоми	В/м, в/в: 25-40 в 3-4 введення		
Лінкоміцин	Per os: 30-60 в 3-4 прийоми	В/м, в/в: 10-20 в 2 введення		
<i>Нітроїмідазоли</i>				
Метронідазол	Per os: 22,5 в 3 прийоми	В/в: 22,5 в 3 введення, повільно		Безпека препарату у дітей не доказана
Орнідазол	Per os: 25-40 в 1 прийом	-		
Тинідазол	Per os: 50-60 в 1 прийом	-	з 12 років	
<i>Антибіотики інших груп</i>				
Ванкоміцин	В/в: 40 в 4 введення, повільно (до 2 г/добу)	В/в: 40-60 в 4 введення, повільно (до 2 г/добу)		Бажаний моніторинг
Лінезолід	Per os: 20 в 2 прийоми (до 0,6 г/добу)	В/в: 20 в 2 введення (до 0,6 г/добу)		
Фузидієва кислота	Per os: <1 року: 60-80; 1-3 роки: 40-60; >4 років: 20-40 в 3 прийоми	В/в: 20-40 в 2-3 введення		
Фосфоміцину трометамол	Per os: 2г разово	В/м, в/в: 50-80 в 2-3 введення		
Ко-тримоксазол	Per os: 6-8 в 2 прийоми (до 320 мг)	В/в: при пневмоцистній пневмонії 15-20 в 4 введення	з 2 місяців	
Нітрофурантоїн	Per os: 5-7 в 4 прийоми	-	з 1 місяця	
Хлорамфенікол	-	В/в: 50-100 в 4 введення (до 4 г/добу)		Тільки за відсутності менш токсичного препарату. Бажаний моніторинг

Примітка:

в/в – внутрішньовенне введення;

в/м – внутрішньом'язове введення;

Per os – внутрішньо, через рот.

Умовні позначення: * - дози для дітей старше 12 років відповідають дозам для дорослих;

** - застосовуються з 18 років. До 18 років за життєвими показами ципрофлоксацин: 10-15 мг/кг кожні 12 годин (до 1г за добу).

Таблиця 23

Середні дози антибактеріальних препаратів у новонароджених

Препарат	Шлях введення	Разові дози (мг/кг) або (ОД/кг) / інтервали між введеннями в годинах				
		Маса тіла < 1,2 кг		Маса тіла 1,2-2 кг		Маса тіла > 2 кг
		0-4 тиж	0-7 днів	> 7 днів	0-7 днів	> 7 днів
<i>Пеніциліни</i>						
Ампіциліни	В/в, в/м	25/12 г	25/12 г	25/8 г	25/8 г	25/6 г
Бензилпеніцилін	В/в	25 000 Од/12 г	25 000 Од/12 г	25 000 Од/8 г	25 000 Од/8 г	25 000 Од/6 г
Бензилпеніцилін прокаїн	В/м	50 000 Од/24 г	50 000 Од/24 г	50 000 Од/24 г	50 000 Од/24 г	50 000 Од/24 г
Оксацилін	В/в, в/м	25/12 г	25/12 г	30/8 г	25/8 г	37,5/6 г
<i>Цефалоспорины</i>						
Цефазолін	В/в, в/м	20/12 г	20/12 г	20/12 г	20/12 г	20/8 г
Цефотаксим	В/в, в/м	50/12 г	50/12 г	50/8 г	50/12 г	50/8 г
Цефтазидим	В/в, в/м	30-50/12 г	30-50/8 г	30-50/8 г	30-50/8 г	30-50/8 г
Цефтріаксон	В/в, в/м	50/24 г	50/24 г	50/24 г	50/24 г	50/24 г
<i>Карбапенеми</i>						
Іміпенем	В/в, в/м	25/18-24 г	25/12 г	25/12 г	25/12 г	25/8 г
<i>Монобактами</i>						
Азтреонам	В/в, в/м	30/12 г	30/12 г	30/8 г	30/8 г	30/6 г
<i>Аміноглікозиди</i>						
Амікацин	В/в, в/м	7,5/18-24 г	7,5/12-18 г	7,5/8-12 г	10/12 г	10/8 г
Гентаміцин	В/в, в/м	2,5/18-24 г	2,5/12-18 г	2,5/12-18 г	2,5/12 г	2,5/8 г
Нетилміцин	В/в, в/м	2,5/18-24 г	2,5/12 г	2,5/8 г	2,5/12 г	2,5/8 г
Стрептоміцин	В/м	10-15/12 г	10-15/12 г	10-15/12 г	10-15/12 г	10-15/12 г
Тобраміцин	В/в, в/м	2-2,5/12 г	2-2,5/12 г	2-2,5/8 г	2-2,5/12 г	2-2,5/8 г
<i>Макроліди</i>						
Еритроміцин	Per os	10/12 г	10/12 г	10/8 г	10/12 г	10/8 г
<i>Глікопептиди</i>						
Ванкоміцин	В/в	15/18-36 г	15/12-18 г	15/8-12 г	15/12 г	15/8 г
<i>Лінкозаміди</i>						
Кліндаміцин	В/в, в/м, Per os	5/12 г	5/12 г	5/8 г	5/8 г	5/6 г
<i>Нітроїмідазоли</i>						
Метронідазол	В/в, Per os	7,5/48 г	7,5/24г	7,5/12 г	7,5/12 г	15/12 г
<i>Препарати інших груп</i>						
Ко-тримоксазол	В/в, Per os	5/48 г	5/48 г	5/24 г	5/48 г	5/24 г
Хлорамфенікол	В/в, в/м, Per os	25/24 г	25/24 г	25/24 г	25/24 г	25/12 г

Примітка:

в/в – внутрішньовенне введення;

в/м – внутрішньом'язове введення;

Per os – внутрішньо, через рот.

Особливості антибактеріальної терапії при інших формах пневмонії

При пневмонії з факторами ризику (недавня абдомінальна операція, кома, травма голови, діабет, високі дози стероїдів, цитостатики) – цефалоспорины 4 генерації або цефалоспорины 3 генерації в сполученні з аміноглікозидами 2-3 генерації чи фторхінолони за життєвими показами.

При відсутності ефекту через 36-48 годин – карбапенеми або монобактами чи ванкоміцин, або інгібіторзахищені пеніциліни в сполученні з аміноглікозидами.

При вентиляційній пневмонії. При ранній вентиляційній пневмонії інгібіторзахищені пеніциліни або цефалоспорины 2 генерації, за неефективності – цефалоспорины 3 генерації та аміноглікозидами 2-3 генерації. При пізній – інгібіторзахищені антистрептокіназні чи цефалоспорины 3-4 генерації з антисинегнійною активністю з аміноглікозидами, за відсутності ефекту – карбапенеми.

При пневмоніях у дітей з імунодефіцитом: цефалоспорины 3-4 генерації чи глікопептиди в сполученні з аміноглікозидами. При пневмоцистній пневмонії – ко-тримоксазол; при грибовій – противогрибкові препарати (флуконазол, амфотеріцин В); герпесній – ацикловір; при цитомегаловірусній – ганцикловір, імуноглобулін антицитомегаловірусний, імуноглобулін людини внутрішньовенно.

При нозокоміальній пневмонії: інгібіторзахищені пеніциліни з клавулановою кислотою, макроліди або цефалоспорины 2 та 3 генерації разом з аміноглікозидами 2-3 генерації або фторхінолонами за життєвими показами. При неефективності терапії через 36-48 годин – цефалоспорины 4 генерації.

Пневмококи чутливі до напівсинтетичних пеніцилінів з клавулановою кислотою, цефалоспоринів 1-2 поколінь, макролідів.

Якщо етіологічним фактором пневмонії є **Streptococcus pyogenes**, доцільно призначати захищені пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми.

Стрептококи не виробляють бета-лактамаз, тому у цих випадках захищені бета-лактамі антибактеріальні препарати не мають переваг.

Haemophilus influenzae чутливі до амінопеніцилінів з клавулоновою кислотою, макролідів, цефалоспоринів 2-4 генерації, карбапенемів, фторхінолонів.

Staphylococcus aureus – позалікарняні штами, чутливі до оксациліну, напівсинтетичних пеніцилінів з клавулоновою кислотою, цефалоспоринів 1-2 поколінь, фторхінолонів, аміноглікозидів, лінкозамідів. Паралельно з антибіотикотерапією провадиться специфічна імунотерапія протистафілококовими препаратами за схемами:

1. Гіперімунна антистафілококова плазма кожен день або з інтервалами в 1-3 дні по 5-8 мл на 1 кг маси дитини в/в (не менш 3-5 разів).
2. В/в введення гіперімунного імуноглобуліну людини 20 АО/кг маси, 5-6 прийомів.

Синьогнійна паличка чутлива до фторхінолонів, аміноглікозидів, цефалоспоринів 3-4 покоління.

Легіонела має чутливість до макролідів, фторхінолонів.

Хламідії і мікоплазми чутливі до макролідів і тетрациклінів, фторхінолонів.

Після мікробної ідентифікації характер антибактеріальної терапії носить більше цілеспрямований характер (таблиця 24).

Таблиця 24.

Призначення антибіотиків після мікробіологічної ідентифікації

Результати мікробіологічного аналізу	Антибіотик
Пневмокок Стрептокок	Пеніциліни, в т.ч. з клавулоновою кислотою Цефалоспорини 1, 2 покоління Макроліди

Стафілокок	Цефалоспорины 1, 2 покоління Пеніциліни, в т.ч. з клавулоновою кислотою Ванкоміцин (при резистентності до метициліну)
Гемофільна паличка	Пеніциліни, в т.ч. з клавулоновою кислотою Цефалоспорины 2, 3 покоління
Клебсієлла	Цефалоспорины 2, 3 покоління Фторхінолони Макроліди (з урахуванням природної резистентності)
Синьогнійна паличка	Антисинегнійні пеніциліни Цефалоспорины 3,4 покоління Карбапенеми і монобактами Аміноглікозиди Фторхінолони
Протей, кишкова паличка	Цефалоспорины 2, 3 покоління Аміноглікозиди Фторхінолони Карбапенеми
Легіонела	Фторхінолони Макроліди
Мікоплазма	Макроліди

Ступенева (ступінчаста) антибактеріальна терапія [30] передбачає можливість двоетапного застосування антибіотиків: на початку лікування парентеральне введення препаратів з наступним переходом на пероральний прийом відразу після стабілізації клінічного стану пацієнта.

Перевагами ступеневої терапії є зменшення тривалості парентерального введення антибіотиків, що забезпечує значне зниження вартості лікування та терміну перебування пацієнта в стаціонарі при збереженні високої клінічної ефективності.

Перехід із парентерального на пероральний прийом антибіотика слід застосовувати за умови стабілізації стану пацієнта:

- відсутність лихоманки ($< 37,5$ °C) при двох вимірюваннях з інтервалом 8 годин;
- зменшення вираженості задишки;

- відсутність порушення свідомості;
- позитивна динаміка інших симптомів захворювання;
- відсутність порушень всмоктування в травному тракті;
- згода пацієнта на пероральний прийом антибіотика.

Як правило, можливість переходу на пероральне застосування антибіотика з'являється через 2-4 дні від початку лікування.

При проведенні ступеневої терапії перевагу надають антибактеріальним препаратам, що мають дві лікарські форми – як для парентерального введення, так і для застосування per os (таблиця 25). Однак для прийому всередину можливе призначення антибіотиків інших груп, які мають подібні антимікробні властивості та однаковий рівень набутої резистентності. Вибраний препарат повинен мати також високу біодоступність, не взаємодіяти з іншими засобами, добре переноситися, мати тривалий період напіввиведення та оптимальну вартість курсу лікування.

Таблиця 25.

Антибактеріальні препарати, які використовують

для проведення ступеневої терапії хворих на позалікарняну пневмонію [30]

Оптимальний препарат для в/в чи в/м введення	Оптимальний препарат для прийому всередину	Альтернативний препарат для прийому всередину
Фторхінолони		
Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин*	Фторхінолон II покоління
Левовфлоксацин	Левовфлоксацин	Бета-лактам + макролід
Моксифлоксацин	Моксифлоксацин	Бета-лактам + макролід
Бета-лактами		
Ампіцилін	Амоксицилін	Амоксицилін/клавуланова кислота
Амоксицилін/клавуланова кислота	Амоксицилін/клавуланова кислота	Цефуроксиму аксетил
Цефуроксим	Цефуроксиму аксетил	Амоксицилін/клавуланова кислота або фторхінолон III–IV покоління
Цефтріаксон або цефотаксим	Амоксицилін/клавуланова кислота	Фторхінолон III–IV покоління або цефіксим чи цефтибутен

Цефтазидим	Цефуроксиму аксетил	Фторхінолон IV покоління
Ертапенем, іміпенем, меропенем, доріпенем	Цефуроксиму аксетил	Фторхінолон IV покоління
Макроліди		
Еритроміцин	Еритроміцин	Азитроміцин або кларитроміцин, або фторхінолон III–IV покоління
Спіраміцин	Спіраміцин	Азитроміцин або кларитроміцин, або фторхінолон III–IV покоління
Тетрацикліни		
Доксициклін	Доксициклін	Макролід або фторхінолон III покоління
Оксазолідінони		
Лінезолід	Лінезолід	Ванкоміцин
Лінкозаміди		
Кліндаміцин	Кліндаміцин	Метронізадол + бета-лактам, фторхінолон IV покоління

Примітка: в/в – внутрішньовенно; в/м – внутрішньом'язово;

* – не рекомендується застосовувати, якщо передбачуваний збудник - *S. pneumoniae*.

У разі неускладненої пневмонії можна застосовувати оральні засоби з перших днів хвороби.

Призначення протигрибкових і біопрепаратів під час коротких курсів антибіотиків вузького спектра обмежується дітьми 1 місяця життя і хворими з імуносупресією. Тільки за тривалої (3-4 тижні) антибіотикотерапії препаратами широкого спектру, у тому числі в разі застосування альтернативних препаратів, показане їхнє призначення (флюконазол, кетоконазол).

Ефективність антибіотикотерапії пневмонії у дітей.

Повний ефект від антибіотикотерапії – зниження температури тіла до рівня нижче 38 °С за 24-48 годин при неускладненій і за 2-4 доби – при

ускладненій пневмонії з покращенням загального стану хворого: відновлення апетиту, зменшення задишки, нормалізації лабораторних показників крові. При такій ситуації антибіотик не міняють, а парентеральне введення препарату замінюють на пероральний прийом.

Частковий ефект – збереження лихоманки довше вказаних строків при клінічному покращенні і відсутність негативної рентгенологічної динаміки; змінювати антибіотик не потрібно.

Відсутність ефекту – збереження лихоманки при погіршенні загального стану зростання патологічних змін у легенях при об'єктивному обстеженні та при рентгенографії легень (поява нових вогнищ інфільтрації, їх злиття, виникнення плеврально-легеневих ускладнень). Потрібно здійснити заміну антибіотика. Це бажано зробити з урахуванням результатів бактеріологічного дослідження харкотиння.

Показанням до зміни і застосування інших антибіотиків є відсутність клінічного ефекту від препарату першого вибору протягом 48-72 годин при неускладненій і 36-48 годин при ускладненій пневмонії, а також розвиток небажаних медикаментозних реакцій.

Орієнтирами для відміни антибіотиків, окрім позитивної клінічної динаміки, є тенденція до нормалізації рентгенологічної картини, показників крові.

Терміни терапії. Лікування пневмонії потребує використання достатніх доз ефективного антибіотика протягом оптимального періоду часу. У більшості випадків тривалість лікування коливається в межах від 7 до 14 діб (3-4 доби після нормалізації температури). Тривалість АБ терапії визначають: супутні захворювання та/або бактеріємія, важкість захворювання, перебіг захворювання: при пневмонії, яка викликана *S. pneumoniae*, оптимальна тривалість терапії 7-10 діб, атипової: пневмоцистної – 14-21 доба, легіонельозної – 21 доба. Лікування ускладненої пневмонії є тривалим (у разі абсцедування 42-56 доби).

У хворих із тяжкою пневмонією можливим є проведення *комбінованої АБ терапії*, тобто одночасне застосування двох антибактеріальних препаратів, що дає кращі результати, ніж монотерапія. Необхідно враховувати сумісність антибактеріальних препаратів за їх комбінованого застосування (таблиця 26), а також і те, що із зростанням кількості компонентів терапії зростає і зростає ризик отримання негативних ефектів від цих препаратів.

Можливі ускладнення одночасного застосування двох і більше антибактеріальних засобів:

- Збільшення ймовірності появи токсичного ефекту.
- Збільшення ймовірності ризику колонізації стійкими мікроорганізмами.
- Ослаблення ефекту застосовуваних препаратів (антагонізм).
- Збільшення вартості лікування.

Сумісність антибактеріальних препаратів у випадках їхнього комбінованого застосування

Препарати	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
1. Природні пеніциліни	*	+	+	+	+	+	+	+	+	*	*	*	-	-	-	-	+	+	+	+	+	*	*	*	+	
2. Напівсинтетичні пеніциліни	+	*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	*	*	*	+	
3. Цефалоспорины	+	+	*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+		-	+	+	+	+	+	*	+	*	+	
4. Аміноглікозиди	+	+	+	*	-	+	+	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	
5. Фторхінолони	+	+	+	-	*	+	*	+	+	+	*	+	+	*	*	*	*	+	+	*	*	*	*	+	+	
6. Налідиксова кислота	+	+	+	+	+	*	+	+	*	+	+	*	*	+	+	*	+	+	+	+	+	+	*	+	*	
7. Нітрофурани	+	+	+	+	*	+	*	*	+	*	*	*	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	*	+	*	
8. Поліміксини	+	+	+	-	+	+	*	*	+	-	-	*	-	+	+	-	-	+	*	-	*	*	*	*	*	
9. Нітроїмідазоли	+	+	+	+	+	*	+	+	*	+	+	+	*	+	*	*	+	+	*	+	+	+	+	*	*	
10. Ванкоміцин	*	+	+	-	+	+	*	-	+	*	-	+	-	*	*	-	-	*	*	*	*	+	*	*	*	
11. Ристоміцин	*	+	+	-	*	+	*	-	+	-	*	*	-	*	*	-	-	*	*	*	-	-	*	*	+	
12. Азтреонам	*	+	+	+	+	*	*	*	+	+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	+	*	*	*	*	*	
13. Тетрацикліни	-	-	-	-	+	*	+	-	*	-	-	*	*	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	*	+	
14. Еритроміцин	-	-	+	+	*	+	+	+	+	*	*	*	+	*	+	+	+	+	+	+	-	+	-	*	+	
16. Олсандоміцин	-	-	+	+	*	+	+	+	+	*	*	*	+	+	*	+	+	+	+	+	-	+	-	*	+	
15. Левоміцетин	-	-	-	-	*	*	+	-	*	-	-	*	-	+	+	*	+	+	*	-	-	-	-	-	*	
17. Рифампіцин	+	+	+	-	*	+	+	-	+	-	-	*	-	+	+	+	*	+	*	+	+	*	*	*	+	
18. Фузидин	+	+	+	+	+	+	+	+	*	*	*	+	+	+	+	+	+	+	*	+	*	+	*	+	+	
19. Кліндаміцин	+	+	+	+	+	+	+	*	*	*	*	+	+	+	+	*	*	+	*	*	*	*	*	+	+	
20. Лінкоміцин	+	+	+	-	*	+	+	-	+	*	-	*	+	-	-	-	+	*	*	*	*	+	*	+	*	
21. Сульфаніламід	+	+	+	+	*	+	-	*	+	+	-	*	+	+	+	-	+	+	*	+	*	*	+	*	*	
22. Імпінем	*	*	*	+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
23. Фосфоміцин	*	*	+	+	+	+	+	*	+	*	*	*	-	-	-	-	*	+	+	+	+	*	*	+	+	
24. Уназин	*	*	*	+	+	+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	+	+
25. Нітроксолін	+	+	+	+	*	*	*	*	*	*	+	*	+	+	+	*	+	+	+	+	+	*	*	+	*	

Примітка: (+) - препарати сумісні; (-) - препарати не сумісні; (*) - немає даних про сумісність

За варіанту ускладнення пневмонії частіше за все у пацієнта спостерігається погіршення загального стану, тривала лихоманка (більше 5 днів) не зважаючи на зміну антибіотика, інтенсивне чи прогресуюче укорочення перкуторного звуку, бронхіальний характер дихання, відсутність чи на оборот поява хрипів у зоні ураження, рентгенологічна чи лабораторна негативна динаміка захворювання тощо. Серед ускладнень у дітей найчастіше це плеврити, деструкція легень, бактеріальний шок.

Основні помилки при проведенні антибактеріальної терапії.

Типові помилки при проведенні антибактеріальної терапії у дітей з позалікарняною пневмонією (Страчунский Л.С.).

- Призначення гентаміцину (аміноглікозиди неактивні по відношенню до пневмокока).
- Призначення ампіциліну всередину (препарат має низьку біодоступність при прийманні всередину).
- Призначення ко-тримоксазола (висока резистентність пневмокока і гемофільної палички, часті шкіряні алергічні реакції, наявність безпечніших препаратів).
- Призначення фторхінолонів (дітям протипоказані).
- Сумісне застосування антибіотиків з ністатином і антигістамінними препаратами (відсутність доказів профілактичної ефективності та необгрунтовані затрати).
- Часта необгрунтована зміна антибіотиків.
- Призначення пероральних цефалоспоринів 3 покоління, які мають низьку природну активність проти стрептокока пневмонії, так і ранні фторхінолони.
- Антибіотикотерапія до повної ліквідвції рентгенологічних і/або лабораторних змін. Основним критерієм відміни є регрес клінічних симптомів.

Найбільш поширені помилки при проведенні антибактеріальної терапії пневмонії у дорослих і підлітків представлені в таблицях 27, 28.

Таблиця 27.

Найбільш поширені помилки антибактеріальної терапії хворих на позалікарняну пневмонію [30]

Призначення	Коментар
<i>Щодо вибору препарату (легкий або середньотяжкий перебіг позалікарняної пневмонії)</i>	
Гентаміцин	Відсутність активності щодо пневмокока, «атипових» збудників
Ампіцилін перорально	Низька біодоступність препарату (40 %) порівняно з амоксициліном (75–90 %)
Цефазолін	Низька антипневмококова активність, відсутність клінічно значущої активності щодо <i>H. influenzae</i>
Ципрофлоксацин	Низька активність щодо <i>S. pneumoniae</i> та <i>M. pneumoniae</i>
Респіраторні фторхінолони	Недоцільно використовувати як препарати вибору за відсутності факторів ризику терапевтичної невдачі (супутні захворювання, попередній прийом антибактеріальних засобів)
<i>Щодо вибору препарату (тяжкий перебіг позалікарняної пневмонії)</i>	
Бета-лактами в монотерапії	Не перекривають весь спектр потенційних збудників, наприклад <i>L. pneumophila</i> , <i>Legionella</i> spp.
Карбапенеми (іміпенем, меропенем, доріпенем)	Застосування як стартової терапії економічно не виправдане, можуть застосовуватися лише при аспірації та ПП, що викликана <i>P. aeruginosa</i> (крім ертапенему)
Антисиньогнійні цефалоспорины III покоління (цефтазидим, цефоперазон)	Поступаються активністю щодо <i>S. pneumoniae</i> цефотаксиму і цефтріаксону; використовувати слід при підозрі на ПП, що викликана <i>P. aeruginosa</i>
<i>Щодо вибору шляху введення</i>	
Відмова від ступеневої терапії	Ступенева терапія дозволяє суттєво скоротити витрати на лікування, не погіршує прогнозу. У більшості випадків перехід на пероральне введення антибіотиків можливий на 2–3 день терапії
Внутрішньом'язове введення антибіотика при тяжкому перебігу ПП	Недоцільне у зв'язку з можливим зниженням швидкості та ступеня абсорбції препарату в системний кровообіг
<i>Щодо терміну початку терапії</i>	
Пізній початок антибактеріальної терапії	Затримка введення першої дози антибіотика на 4 години і більше зумовлює значне підвищення ризику несприятливих результатів лікування хворих
<i>Щодо тривалості терапії</i>	
Часта зміна антибіотика	Показання для заміни антибіотика: - клінічна неефективність антибіотика, про яку можна судити через 48–72 години терапії; - виникнення серйозних небажаних явищ, що потребують відміни антибіотика; - висока потенційна токсичність антибіотика, що обмежує його тривале використання

Продовження антибактеріальної терапії до повного зникнення всіх клініко-лабораторних проявів ПП	Головним критерієм відміни антибіотика є зворотний розвиток клінічних симптомів ПП: - нормалізація температури тіла; - зменшення кашлю; - зменшення об'єму і/або покращання характеру мокротиння та ін. Збереження окремих лабораторних і/або рентгенологічних змін не є абсолютним показанням до продовження антибіотикотерапії
---	--

Примітка: ПП – позалікарняна пневмонія

Таблиця 28.

Найбільш поширені помилки антибактеріальної терапії хворих на госпітальну пневмонію [30]

Помилка	Коментар
<i>При виборі препарату</i>	
Призначення препаратів для ерадикації етіологічно незначущих мікроорганізмів	<i>S. epidermidis</i> і <i>Enterococcus</i> spp. не є збудниками ГП
Призначення препаратів з антианаеробною активністю	Роль анаеробів у розвитку ГП залишається невизначеною
Призначення гентаміцину, карбеніциліну	В Україні високий рівень резистентності збудників до гентаміцину і карбеніциліну
Використання цефалоспоринів I–III покоління без антисиньогнійної активності для стартової емпіричної терапії вентилятор-асоційованих пневмоній (<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> у пацієнтів відділення інтенсивної терапії)	Високий рівень стійкості найбільш ймовірних збудників вентилятор-асоційованих пневмоній (<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>K. pneumoniae</i>)
<i>При виборі режиму дозування препарату</i>	
Призначення ципрофлоксацину в низьких дозах	Через збільшення резистентності збудників ГП ципрофлоксацин необхідно призначати у дозі не менш 800–1200 мг/добу
Перед призначенням антибактеріальних препаратів не враховується стан функції печінки та нирок, наявність масивних набряків	Може призвести до токсичного впливу внаслідок підвищеної концентрації препарату або, навпаки, до недостатньої його концентрації в тканинах і крові
Низька доза антибіотика у випадку ГП, викликаній <i>P. aeruginosa</i>	У зв'язку з високим значенням мінімальної пригнічувальної концентрації для більшості антибіотиків і ризику селекції резистентності антибіотик слід призначати ретельно дотримуючись рекомендованого режиму дозування
<i>При визначенні тривалості терапії</i>	
Невиправдано часта зміна антибіотиків в процесі лікування	Показанням для зміни антибіотиків слугують: - відсутність клінічної ефективності за 48-72 години; - розвиток серйозних небажаних явищ; - зміна збудника ГП
Продовження антибіотикотерапії до нормалізації клініко-рентгенологічних	Тенденція до нормалізації окремих клініко-лабораторних (субфебрилітет, виділення гнійного

та лабораторних ознак позалікарняної пневмонії	мокротиння, палочкоядерний зсув менш 10) чи рентгенологічних змін не збігається за часом з ерадикацією збудника і не є показанням для продовження антибіотикотерапії. Основний критерій відміни антибіотикотерапії — зворотній розвиток комплексу клінічної симптоматики, який включає регрес дихальної недостатності
--	---

Примітка: ГП – госпітальна пневмонія

Міфи і пневмонії у дітей.

- При пневмонії не буває експіраторної задишки.
- За результатами рентгенологічного обстеження можливо встановити етіологію пневмонії.
- Пневмонію краще лікувати комбінаціями антибіотиків.
- При лікуванні пневмонії у дітей часто необхідна інфузійна терапія.
- Дитину в стаціонарі необхідно лікувати до повного виздоровлення.
- Лікування пневмонії і рахіту несумісні.
- Після виписки із стаціонару дитина потребує обов'язкового доліковування.

Вакцинопрофілактика пневмоній.

Полісахаридна 23-валентна вакцина (Пневмо-23) – це суміш очищених полісахаридів 23 серотипів пневмокока для дітей з 2-х років і дорослих. Необхідна одна доза 0,5 мл. Ревакцинація за показаннями через 5 років.

Імунізація 7 валентною кон'югованою пневмококовою вакциною (Превенар) проводиться дітям з 2-х місяців. Триразово у віці: 2 міс, 4,5 міс і 7 міс. Ревакцинація в 15 місяців.

При вакцинації від 1 року до 2-х років вакцинацію проводять дворазово з інтервалом 1,5-2 місяці, а дітям, які починають вакцинацію у віці 2-5 років достатньо одноразового введення.

9. Додатки

Додаток 1

НАЗВИ АНТИМІКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ [19]

Генерична назва / склад	Торгові назви
ПЕНІЦИЛІНИ	
Азлоцилін	Азлоциліна натрієва сіль, Секуропен
Амоксицилін	Амоксил, Амін, Амоксикар, Амоксилат, Амоксилат-250, Амоксон, Амотид, Атоксилін, Гоноформ, Грюнамокс, Данемокс, Куксацилін, Оспамокс, Раноксил, Тайсил, Упсамокс, Флемоксин солютаб, Хіконцил, Е-мокс
Амоксицилін/клавуланат	Амоксил-К, Амоклавін, Амоксиклав, Аугментин, Клавоцин, Клавунат, Курям, Моксиклав
Ампіцилін	Ампік, Ампрекс, Ампіциліну натрієва сіль, Ампіциліну тригідрат, Амплітал, Зетсил, Декапен, Кампіцилін, Месцилін, Пеноділ, Пентарцин, Пентрексил, Росцилін, Стандацилін, Упсампі, Епікоцилін
Ампіцилін/оксацилін	Ампіокс, Оксамп
Ампіцилін/сульбактам (Сультаміцилін)	Ампісульбін, Ампісид, Сулацилін, Уназін
Бензатин бензилпеніцилін	Біцилін-1, Ретарпен, Екстенцилін
Бензатин бензилпеніцилін/бензилпеніцилін/бензилпеніцилін прокаїн	Біцилін-3, Дицилін-3
Бензатин бензилпеніцилін/бензилпеніцилін прокаїн	Біцилін-5, Дицилін-5
Бензилпеніцилін	Бензилпеніциліну натрієва сіль, Пеніцилін G натрієва сіль
Бензилпеніцилін прокаїн	Бензилпеніциліну новокаїнова сіль, Прокаїн Пеніцилін G3 Мега
Карбеніцилін	Карбеніциліну динатрієва сіль
Оксацилін	Оксациліну натрієва сіль, Простафлін
Піперацилін	Піперацилін, Піпракс, Піпрацил, Піцилін
Піперацилін/тазобактам	Тазоцин
Тикарцилін/клавуланат	Тиментин
Феноксиметилпеніцилін	V-Пеніцилін Словакофарма, Кліацил, Мегацилін кричав, Оспен, Оспен 750, Пеніцилін-Фау, Феноксиметилпеніцилін
ЦЕФАЛОСПОРИНИ	
Цефадроксил	Бідроксил, Дурацеф, Ібдроксил, Лайдроксил, Цедрокс, Цефрадур
Цефазолін	Анцеф, Атралцеф, Вулмізолін, Золфін, Інтразолін, Іфізол, Кефзол, Лізолін, Орізолін, Прозолін, Рефлін, Тотациф, Цезолін, Цефазолін, Цефазолін натрію, Цефазолін Нікомед, Цефамезин, Цефаприм, Цефзолін, Цефоприд, Цефазоліну натрієва сіль
Цефаклор	Альфацет, Верцеф, Тарацеф, Цек, Цеклор, Цеклор МА, Цефтор
Цефалексин	Апо-Цефалекс, Кефлекс, Клорцеф, Оспексин, Палітрекс, Піасан, Прилекс, Пролексин, Солексин, Споридекс,

	Торласпорин, Улекс, Фелексин, Цефадар, Цефаклен, Цефалексин
Цефепім	Квадроцеф, Максипім
Цефіксим	Цефспан
Цефоперазон	Гепацеф, Дардум, Лоризон, Медоцеф, Цефобід
Цефотаксим	Байотакс, Інтратаксим, Кефотекс, Клафоран, Клафотаксим, Ліфоран, Спірозин, Таксим, Талцеф, Халтекс, Цефабол, Цефантрал, Цефосин, Цефотаксим, Цефотаксим натрієва сіль, Цефотам
Цефтазидим	Цефтум, Амжецефт, Кефадим, Міроцеф, Тазицеф, Фортум, Цефазид
Цефтибутен	Цедекс
Цефтріаксон	Бетаспорина, Іфіцеф, Цефтріаксона натрієва сіль-КМП, Лендацин, Лонгацеф, Офрамекс, Роцефін, Тороцеф, Форцеф, Цефаксон, Цефатрин, Цефтриабол, Цефтріаксона натрієва сіль
Цефуроксим	Кімацеф, Аксетин, Зінацеф, Кетоцеф, Кефурокс, Мальтисеф, Суперо, Уцефаксим, Цефоген, Цефуроксим натрію
Цефуроксим аксетил	Зіннат
КАРБАПЕНЕМИ	
Іміпенем/циластатин	Примаксин, Тіенам
Меропенем	Мепенам, Меронем
МОНОБАКТАМИ	
Азтреонам	Азактам
АМІНОГЛІКОЗИДИ	
Амікацин	Аміцил, Амікацина сульфат, Амікин, Амікозит, Аміцин, Лікацин, Мікацин, Селеміцин, Фарциклін, Хемацин
Гентаміцин	Амгент, Гараміцин, Гентамісин, Гентаміцин, Гентаміцин К, Гентаміцин сульфат, Гентина, Генцин
Канаміцин	Канаміцину моносульфат, Канаміцину сульфат
Неоміцин	Неоміцину сульфат
Нетилміцин	Нетроміцин
Стрептоміцин	Стрептоміцин, Стрептоміцину сульфат, Стрептоміцин-хлоркальцієвий комплекс
Тобраміцин	Бруламіцин, Небцин, Тобраміцина сульфат, Тобрацин-АДС
ХІНОЛОНИ/ФТОРХІНОЛОНИ	
Налідиксова кислота	Невіграмон, Неграм
Оксолінова кислота	Грамурін, Диоксацин
Піпемідова кислота	Палін, Пімідель, Піпегал, Уропімід, Уротрактин
Левофлоксацин	Флоксіум, Леваквін, Таваник
Ломефлоксацин	Ломфлоркс, Максаквін
Моксифлоксацин	Авелокс
Норфлоксацин	Анквін, Бактінор, Гіраблок, Квінолокс, Локсон 400, Негафлоркс, Ноліцин, Норбактин, Норілет, Нормакс, Нороксин, Норфлоксацин, Ренор, Софазин, Спектрама, Ютибід
Офлоксацин	Глауфос, Заноцин, Кірол, Офлін, Офло, Офлоксин 200, Таривід, Уросин
Пефлоксацин	Абактал, Пелокс-400, Перти, Перфлоркс, Пейфлацин, Пейфлацине, Пейфлорбід, Пейфлорксацин, Пейфлорксацина мезилат, Юнікпейф
Ципрофлоксацин	Квінтор, Таціп, Цепрова, Цейфобак, Цейплоркс, Цейпринол,

	Ципробай, Ципробід, Ципровін 250, Ципролет, Ципрофлоксацина гідрохлорид, Ципроцинал, Цифлоксинал, Цифран
МАКРОЛІДИ	
Азитроміцин	Азимед, Азивок, Азитроміцин, Азитроцин, Зимакс, Зитромакс, Сумамед
Джозаміцин	Вільпрафен
Кларитроміцин	Клацид, Клацид СР, Криксан, Фромлід
Мідекаміцин, Мідекаміцина ацетат	Макропен
Рокситроміцин	БД-РОКС, Роксибід, Роксид, Роксимізан, Роксitem, Рулід
Спіраміцин	Роваміцин
Еритроміцин	Грюнаміцин, Ілозон, Еритроміцин, Еритроміцин 250, Еритроміцин стеарат, Еритроміцину фосфат, Ерміцед
ТЕТРАЦИКЛІНИ	
Доксициклін	Апо-Докси, Бассадо, Вібраміцин, Довіцин, Доксал, Доксибене, Доксибене М, Доксилан, Доксициклін, Доксицикліна гідрохлорид, Доксицикліна гіклат, Докст, моноклін, Ново-Доксилін, Тетрадокс, Етидоксин, Юнідокс Солютаб
Тетрациклін	Тетрациклін, Тетрациклін-Тева, Тетрацикліну гідрохлорид
ЛІНКОЗАМІДИ	
Кліндаміцин	Далацин, Далацин Т, Далацин Ц, Далацин Ц фосфат, Кліміцин, Кліндаміцин, Кліндафер
Лінкоміцин	Лінкоміцин-КМП, Лінкоміцина гідрохлорид, Лінкоцин, Медогліцин, Нелорен
ГЛІКОПЕПТИДИ	
Ванкоміцин	Ванколед, Ванкоміцин, Ванкоцин, Ванміксан, Едицин
Тейкопланін	Глійтейк, Таргоцид
ПОЛІМІКСИНИ	
Поліміксин В	Поліміксину В сульфат
Поліміксин М	Поліміксину М сульфат
СУЛЬФАНІЛАМІДИ	
Сульфагуанідин	Сульгін
Сульфадіазин	Сульфазин
Сульфадиметоксин	Сульфадиметоксин, Сульфадиметоксин-Дарниця
Сульфадимідин	Сульфадимезин
Сульфакарбамід	Уросульфан
Сульфален	Сульфален, Сульфален-меглюмін
"Сульфаніламід"	Стрептоцид
Фталілзульфатиазол	Фталазол
КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ СУЛЬФАНІЛАМІДІВ З ТРИМЕТОПРИМОМ	
Сульфаметоксазол/триметоприм	Апо-Сульфатрим, Бактрим, Бактрим Форте, Берлоцид 240, Берлоцид 480, Берлоцид 960, Бікотрим, Бісептол, Бісутрим, Ген-Ультразол, Гросептол, Дуо-Септол, Ко-Тримоксазол, Ко-Тримоксазол-480, Котримоксазол, Котрифарм 480, Ново-Тримел, Ориприм, Ранкотрим, Септрин, Септрин-форте, Сулотрим, Суметролім, ТМС 480, Трим, Тримезол
Сульфаметрол/триметоприм	Лідаприм
Сульфамонетоксин/тримет	Сульфатон

оприм	
НІТРОФУРАНИ	
Нітрофурантоїн	Апо-Нітрофурантоїн, Фурадонін, Макродантин
Фуразидин	Фурагін
Фуразолідон	Фуразолідон
НІТРОІМІДАЗОЛИ	
Метронідазол	Апо-Метронідазол, Арлін, Ген-Золерол, Дефламон, Кліон, Медазол, Метроксан, Метронідазол, Метронідазола гемісукцинат, Орвагіл, Трихопекс, Трихопол, Філмет, Флагіл, Ефлоран
Орнідазол	Орнізол, Тіберал
Тінідазол	Тізол, Тінапрот, Тініба, Тінідазол, Тінімед, Тінісан, Фазіжин
ПРЕПАРАТИ ІНШИХ ГРУП	
Диоксидин	Диоксидин
Линезолід	Лінезолідин, Зівокс
Нітроксолін	5-Нітрокс, 5-НОК, Нітроксолін
Рифампіцин	Бенеміцин, Р-Цин, Римактан, Римпацин, Римпін, Рисима, Рифадин, Рифамор, Рифампіцин, Рифампіцин-М.Дж., Рифарен, Тибініл, Тибіцин, Еремфат 600
Спектиноміцин	Кирін, Тогоплюс, Тробіцин
Фосфоміцин трометамол	Монурал
Фузидієва кислота	Диетаноламіна фузидат, Фузидієва кислота, Фузидин-натрій, Фуцидин
Хлорамфенікол	Левоміцетин, Левоміцетину стеарат, Левоміцетину сукцинат розчинний, Левоміцетину сукцината натрієва сіль, Левоміцетин-Дарниця
ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ПРЕПАРАТИ	
Ізоніазид	Ізозид 200, Ізоніазид, Ізоніазид-Дарниця, Нідразид
Ізоніазид/етамбутол	Фтизоетам
Ізоніазид/піразинамід	Фтизопірам
Капреоміцин	Капастат
Парааміносаліцилова кислота	Натрію парааміносаліцилат
Піразинамід	Кавізид, Лінамід, П.Т.Б., Пі-Кокс, Пізина, Піразинамід, Піразинамід-АКРІ, Пірафат, Тибімід, Тизамід
Протионамід	Петеха, Проніцид, Протионамід
Рифабутин	Мікобутин
Рифампіцин/ізоніазид	Рифінаг
Рифампіцин/ізоніазид/пірідоксин	Рифакомб
Рифампіцин/ізоніазид/піразинамід	Рифатер
Тіоацетазон	Тіоацетазон (Тібон)
Фтивазид	Фтивазид
Циклосерин	Циклосерин
Етамбутол	Апбутол, Емб-Фатол 400, Комбутол, Лі-бутол, Мікобутол, Темібутол, Енбутол, Етамбутол
Етамбутол/ізоніазид/рифампіцин	Майрин
Етамбутол/ізоніазид/рифампіцин/піразинамід	Майрин П
Етіонамід	Міобіт-250, Регініцид, Етид, Етіонамід

ПРОТИГРИБКОВІ ПРЕПАРАТИ	
Амфотерицин В	Фунгізон, Фунгілін
Амфотерицин В ліпосомальний	Амбізом
Біфоназол	Біфосин, Мікоспор
Гризеофульвін	Фульвіцин, Фульцин
Ітраконазол	Орунгал, Споранокс
Калія йодид	Калія йодид
Кетоназол	Ороназол, Нізорал
Клотримазол	Антифунгол, Кандибене, Канестен, Канізон
Леворин	Леворин, Леворину натрієва сіль
Міконазол/преднізолон	Мікозолон
Міконазол/метронідазол	Кліон-Д
Натаміцин	Натацин, Натафуцин, Пімафуцин
Ністатин	Мікостатин, Ністатин
Оксиконазол	Міфунгар-крем
Тербінафін	Ламізил, Екзифін
Флуконазол	Діфлюзол, Веро-Флуконазол, Дифлазон, Дифлюкан, Медофлюкон, Мікосист, Флюкостат, Форкан
Флуцитозин	Анкобон, Анкотил
Хлорнітрофенол	Нітрофунгін
ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ	
Ацикловір	Герепевір, Ацигерпін, Ацикловір, Віролекс, Герпесин, Зовіракс, Лізавір, Ловір, Медовір, Цикловір, Цитивір
Валацикловір	Вальтровір, Валтрекс
Ганцикловір	Цимевен, Цитовен
Занамівір	Реленца
Ітерферон альфа-2а	Роферон-А, Реаферон
Ітерферон альфа-2b	Віферон, Інtron-А, Реальдирон
Інтерферон альфа-2b/рибавірин	Ребетол
Ламівудин	Зеффікс, Епівір ТриТіСі
Озельтамівір	Таміфлю
Пегінтерферон альфа-2а	Пегінтрон
Пенцикловір	Вектавір
Рибавірин	Віразид, Віразол, Ребетол
Ремантадин	Ремантадин, Рофлуал, Флумадин
Фамцикловір	Фамвір
Фоскарнет	Фоскавір
ПРОТИПРОТОЗОЙНІ ПРЕПАРАТИ	
Артезунат	Артезунат
Артеметр	Артенам
Атовахон	Мепрон, Велвон
Атовахон/прогуаніл	Маларон
Бензнідазол	Рошаган
Галофантрин	Гальфан
Гідроксихлорохін	Плаквеніл
Дапсон	Авлосульфона, Дапсон, Сульфон
Дилоксаніду фураат	Фурамід, Ентамізол
Йодохінол	Йодохін
Меглюмін антимонат	Глюкантим

Меларсопрол	Арсобал
Мефлохін	Ларіам
Ніфуртимокс	Лампіт
Паромоміцин	Аміносидин, Мономіцин
Пентамідин	НебуПент, Пентам
Піриметамін	Дараприм, Хлоридин
Піриметамін/сульфадоксин	Фансидар
Примахін	Примахін
Прогуаніл	Бігумаль, Палудрин
Стибоглюконат натрія	Пентостам
Сурамін	Германін, Сурамін
Хінакрин	Акрихін, Атабрин
Хінідин	Хінідину сульфат, Хінідину глюконат
Хінін	Хініну сульфат, Хініну дигідрохлорид
Хлорохін	Арален, Делагід, Нівахін, Резохін, Хінгамін
Еметин	Еметину гідрохлорид
Ефлорнітин	Орнідил
ПРОТИГЕЛЬМІНТНІ ПРЕПАРАТИ	
Албендазол	Албенза, Есказол
Бефеній гідронафтоат	Нафтамон
Диетилкарбамазин	Баноцид, Дитразин, Хетразан
Карбендацим	Медамін
Левамізол	Декарис, Кетракс, Ергамізол
Мебендазол	Вермакар, Вермокс, Веро-Мебендазол
Ніклозамід	Йомесан, Фенасал
Пірантел памоат	Антимінт, Гельмінтокс, Немоцид, Пірантел, Комбантрин
Пірвіній эмбонат	Пірвінум, Піркон
Піперазин	Антепар, Карудол, Піперазин
Празиквантель	Білтрицид, Цистицид
Хлоксил	Хлоксил

ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ У ПАЦІЄНТІВ З НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ [19]

Найвідомішими і фактично загально визнаними є формули Кокрофта і Голта (Cockcroft D.W., Gault M.H., 1976). Для розрахунку кліренсу креатиніну за цими формулами необхідно знати тільки один біохімічний параметр - креатинін сироватки крові, визначення якого можливе в будь-якій лабораторії.

$$\text{для чоловіків: кліренс креатиніну} = \frac{[140 - \text{вік (років)}] \times \text{маса тіла (кг)}}{\text{креатинін сироватки (мкмоль/л)} \times 0,8}$$

$$\text{для жінок: кліренс креатиніну} = \frac{[140 - \text{вік (років)}] \times \text{маса тіла (кг)}}{\text{креатинін сироватки (мкмоль/л)} \times 0,8} \times 0,85$$

Дані формули застосовні для дорослих пацієнтів з будь-якою масою тіла (нормальна, понижена, надмірна), але *при ожирінні замість фактичної слід використовувати масу тіла, що мусить бути*. У повсякденній клінічній практиці іноді можна обходитися без розрахунку кліренсу креатиніну, використовуючи метод його орієнтовної оцінки (за Amsden G.W., Schentag J.J., 2000).

Для розрахунку кліренса креатиніну у дітей використовується формула Шварца (Schwarz G.L. і співавт., 1976):

$$\text{кліренс креатиніну} = \frac{\text{довжина тіла (см)}}{\text{креатинін сироватки (мкмоль/л)} \times 0,0113} \times \mathbf{k}$$

де **k** - віковий коефіцієнт розрахунку:

- 0,33 - недоношені новонароджені до 2 років;
- 0,45 - доношені новонароджені до 2 років;

- 0,55 - діти 2-14 років;
- 0,55 - дівчатка старше 14 років;
- 0,70 - хлопчики старше 14 років.

Виходячи із ступеня ниркової недостатності і її впливу на екскрецію ЛЗ всі антимікробні препарати можна розділити на 3 групи:

I. Препарати, які застосовуються у звичній дозі.

II. Препарати, протипоказані при нирковій недостатності. Вони екскретуються з сечею в активній формі і характеризуються особливо вираженою кумуляцією при порушенні функції нирок.

III. Препарати, режими дозування яких змінюються залежно від ступеня ниркової недостатності.

Антимікробні препарати, які застосовуються при нирковій недостатності у звичайних дозах

Антибактеріальні препарати	
Азитроміцин	Рокситроміцин
Бензатин бензилпеніцилін	Спектиноміцин
Бензилпеніцилін прокаїн	Спіраміцин
Джозаміцин	Тінідазол
Доксициклін	Феноксиметилпеніцилін
Кліндаміцин	Фузидієва кислота
Лінезолід	Фуразолідон
Метронідазол	Хлорамфенікол
Мідекаміцин	Цефаклор
Мідекаміцину ацетат	Цефоперазон
Оксацилін	Цефтриаксон
Орнідазол	Еритроміцин
Пефлоксацин	
Рифампіцин	
<i>Протитуберкульозні</i>	
Піразинамід	Рифабутин
<i>Протигрибкові</i>	
Гризеофульвін	Леворин
Ітраконазол	Ністатин
Кетоконазол	
<i>Противпротозойні</i>	
Мефлохін	Хінін
Піриметамін	
<i>Протигельмінтні</i>	
Албендазол	Мебендазол
Левамізол	Празиквантель

Антимікробні препарати, протипоказані при нирковій недостатності:

Нітрофурантоїн
 Озельтамівір*
 Похідні 8-оксихіноліну
 Сульфаніламід і ко-тримоксазол*
 Тетрациклін
 Нефторуючі хінолони
 * При кліренсі креатиніну < 10 мл/хв.

При призначенні аміноглікозидних антибіотиків (гентаміцин і ін.), що володіють потенційною ототоксичною і нефротоксичною дією, бажано проводити моніторинг концентрації цих препаратів в крові. Тому на зміну режиму дозування аміноглікозидів у пацієнтів з нирковою недостатністю необхідно звернути особливу увагу.

Дозування аміноглікозидів при нирковій недостатності (за Gilbert D.N. і співавт., 2000)

Препарат	T _{1/2} (год) норма/НН*	Кліренс креатиніну, мл/хв.		
		< 50	10-20	> 10
Амікацин	1,4-2,3/17-150	60-90% через 12 год.	30-70% через 12-18 год.	20-30% через 24-48 год.
Гентаміцин	2-3/20-60	60-90% через 12 год.	30-70% через 12 год.	20-30% через 24-48 год.
Тобраміцин	2-3/20-60	60-90% через 12 год.	30-70% через 12 год.	20-30% через 24-48 год.
Нетилміцин	2-3/35-72	50-90% через 12 год.	20-60% через 12 год.	10-20% через 12 год.
Стрептоміцин	2-3/30-80	50% через 24 год.	50% через 24-72 год.	50% через 72-96 год.

При одноразовому введенні аміноглікозидів

Кліренс креатиніну, мл/хв.	> 80	60-80	40-60	30-40	20-30	10-20	< 10
Препарат	Одна доза кожні 24 год. мг/кг				Одна доза кожні 48 год., мг/кг		
Гентаміцин Тобраміцин	5,1	4,0	3,5	2,5	4,0	3,0	2,0
Амікацин Стрептоміцин	15,0	12,0	7,5	4,0	7,5	4,0	3,0
Нетилміцин	6,5	5,0	4,0	2,0	3,0	2,5	2,0

* НН - ниркова недостатність.

Дозування деяких інших антимікробних препаратів при нирковій недостатності (за Kampf D., 2000; Gilbert D.N. і співавт., 2000; Bartlett J.B., 2000)

Препарат	Разова доза, г	Інтервал між введеннями, год.(دوزи)			
		Кліренс креатиніну, мл/хв.			
		> 80	80-50	50-10	< 10
Пеніциліни					
Азлоцилін	2,0-4,0	4-6	4-6	8	12
Амоксицилін	0,25-0,5	8	8	8-12	12-24
Амоксицилін/ клавуланат	0,25-0,5	8	8	12	12-24
Ампіцилін	0,5-2,0	4-6	4-6	8	12
Ампіцилін/ сульбактам	0,75-3,0	6-8	6-8	8-12	24
Бензилпеніцилін	1-4 млн. ЕД	4-6	4-6	4-6	4-6 (0,5-2,0 млн. ОД)
Піперацилін	3,0-4,0	4-6	4-6	8	12
Піперацилін/ тазобактам	2,5-4,5	6-8	6-8	8	8-12
Тикарцилін/ клавуланат	3,2-5,2	6-8	6-8	8-12 (3,2 г)	12 (1,6 г)
Пероральні цефалоспорици					
Цефадроксил	0,5-1,0	12-24	12-24	12-24 (0,5 г)	36 (0,5 г)
Цефалексин	0,25-1,0	6	6	8-12	24-48
Цефіксим	0,4	24	24	24 (0,3 г)	48
Цефтибутен	0,4	24	24	48	48-96 (0,2-0,4 г)
Цефуроксим аксетил	0,125-0,5	12	12	12	24 (0,25 г)
Парентеральні цефалоспорици					
Цефазолін	0,5-2,0	8	8	8-12 (0,5- 1,0 г)	12-24 (0,5-1,0 г)
Цефепім	1,0-2,0	12	12	24	48
Цефоперазон/ сульбактам	1,0-2,0	12	12	12 (1,0 г)*	12 (0,5 г)**
Цефотаксим	0,5-2,0	8-12	8-12	12-24	24
Цефтазидим	1,0-2,0	8-12	8-12	12-24	24-48
Цефуроксим	0,75-1,5	8	8	8-12	24 (0,75 г)
Монобактами					
Азтреонам	1,0-2,0	6	8-12	12-24	24
Карбапенеми					
Іміпенем	0,5-1,0	6-8	6-8 (0,5 г)	8-12 (0,5 г)	12 (0,5 г)
Меропенем	0,5-1,0	8	8	12	24
Макроліди					
Кларитроміцин	0,25-0,5	12	12	12-24	24
Лінкозаміди					
Лінкоміцин, всередину	0,5	6-8	6-8	8-12	12 (0,25)

Лінкоміцин, парентеральний	0,6-1,2	12	12	12	12 (0,2-0,4)
Фторхінолони					
Левофлоксацин, всередину	0,25-0,5	24	24	24 (0,25 г)	24 (0,125 г)
Левофлоксацин, в/в	0,5	24	24	24 (0,25 г)	24 (0,125 г)
Ломефлоксацин	0,4	24	24	24 (0,2)	Немає даних
Моксифлоксацин	0,4	24	24	24***	Немає даних
Норфлоксацин	0,4	12	12	24	24
Офлоксацин	0,2-0,4	12	12	24	24 (0,1-0,2 г)
Ципрофлоксацин, всередину	0,25-0,75	12	12	12 (0,25 г)	24
Ципрофлоксацин, в/в	0,2-0,4	12	12	12 (0,25 г)	24
Глікопептиди					
Ванкоміцин	1,0	12	12	24-96	4-7 діб
Тейкопланін	0,4	24	48	48	72
Сульфаніламід/триметоприм					
Ко- тримоксазол****	2-5 мг/кг	6-12	18	24	Не застосовують
Поліміксини					
Поліміксин В	1,0-1,5 мг/кг	12	24	48-72	5 діб
Протитуберкульозні препарати					
Ізоніазид	0,3	24	24	24 (0,15 г)	24
Капреоміцин	1,0	24	24	24-48 (7,5 мг/кг)	72 (7,5 мг/кг)
Етамбутол	15-25 мг/кг	24	24 (15 мг/кг)	24-36 (15 мг/кг)	48 (15 мг/кг)
Етионамід	0,5-1,0 г/доба у 1-3 прийоми	Звична доза	Звична доза	Звична доза	48 (5 мг/кг)
Противірусні препарати					
Амфотерицин В	0,03-0,07	24	24	24	24-36
Флуконазол	0,2-0,4	24	24	24 (0,2 г)	48 (0,2 г)
Флуцитозин	2,5	6	6	24	48 (2,0 г)
Противірусні препарати					
Цикловір	5-10 мг/кг	8	8	12 (5-7,5 мг/кг)	24 (5-7,5 мг/кг)
Валацикловір	1,0	8	8	12-24	24 (0,5 г)
Ганцикловір	5 мг/кг	12	12-24	24 (3 мг/кг)	24 (1,5 мг/кг)
Занамівір	0,01	12	12	Немає даних	Немає даних
Ламівудин	0,15	12	12	24 (0,1-0,15 г)	24 (0,025- 0,05 г)
Озельтамівір	0,075-0,15	12	12	24 (0,075 г)	Не застосовують
Ремантадин	0,1	12	12	12	24
Фамцикловір	0,5	8	8	12-48 (0,25-0,5 г)	48 (0,25 г)
Фоскарнет	60 мг/кг	8	8-12	12 (30 мг/кг)	24 (30 мг/кг)

Противпротозойні препарати					
Атовахон	0,5-0,75	12	12	12	Немає даних
Дапсон	0,05-0,1	24	24	24	Немає даних
Пентамідин	4 мг/кг	24	24	24-36	48
Хінакрин	0,1	8	8	Немає даних	Немає даних
Хлорохін	0,5	12-24	12-24	12-24	12-24 (0,25 г)

* При кліренсі креатиніну 30-15 мл/хв.

** При кліренсі креатиніну < 15 мл/хв.

*** Немає даних про застосування при кліренсі креатиніну <30 мл/хв.

**** Ко-тримоксазол дозується по триметоприму (внутрішньовенне введення)

Додаток 3

ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ВАГІТНОСТІ І ГРУДНОМУ ГОДУВАННІ [19]

Найоб'єктивнішими і загально визнаними в світі орієнтирами, що визначають можливість застосування лікарських засобів (ЛЗ) при вагітності, є рекомендації, розроблені адміністрацією США по контролю за ліками і харчовими продуктами (FDA - Food and Drug Administration). Згідно з ними, всі ЛЗ діляться на 5 категорій - А, В, С, D і X.

А - Результати контрольованих клінічних досліджень свідчать про відсутність ризику несприятливої дії ЛЗ на плід в I триместрі вагітності, і відсутні дані про подібний ризик в подальших триместрах.

В - Вивчення репродукції на тваринах не виявило несприятливої дії ЛЗ на плід, але контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводилося.

С - Вивчення репродукції на тваринах виявило несприятливу дію ЛЗ на плід, але контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводилося. Проте потенційна користь застосування ЛЗ у вагітних може виправдати його використання, незважаючи на можливий ризик.

D - Є докази ризику несприятливої дії ЛЗ на плід людини, отримані при проведенні досліджень або на практиці. Проте потенційна користь застосування

ЛЗ у вагітних може виправдати його використання, незважаючи на можливий ризик.

X - Випробування на тваринах або клінічні дослідження виявили порушення розвитку плоду і/або є докази ризику несприятливої дії ЛЗ на плід людини, отримані при проведенні досліджень або на практиці. При цьому ризик, зв'язаний із застосуванням ЛЗ у вагітних, превалює над потенційною користю.

При призначенні будь-яких ЛЗ, включаючи антимікробні, слід враховувати термін вагітності і особливо ретельно вирішувати питання необхідності антимікробної хіміотерапії і вибору препаратів при термінах менше 5 місяців. В процесі застосування ЛЗ необхідно строго контролювати стан матері і плоду.

За відсутності об'єктивної інформації, підтверджуючої безпеку використання ЛЗ у вагітних і/або годуючих грудьми жінок, слід утриматися від їх призначення даним категоріям пацієнтів.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ У ВАГІТНИХ І ГОДУЮЧИХ

Препарати	Категорія FDA	Застосування при вагітності. Коментарі.	Застосування при грудному вигодовуванні. Коментарі.
Антибактеріальні препарати			
Пеніциліни	B	З обережністю.	З обережністю. Проникають в грудне молоко. Можлива зміна кишкової мікрофлори, сенсibiliзація дитини, кандидоз, шкірний висип.
Цефалоспорини	B	З обережністю.	З обережністю. Проникають в грудне молоко. Можлива зміна кишкової мікрофлори, сенсibiliзація дитини, кандидоз, шкірний висип. Не вивчена безпека цефіксима і цефтибутена.
Карбапенеми			
Іміпенем	C	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком. Є дані про тератогенну дію у тварин.	Не рекомендується.
Меропенем	B	У виняткових випадках, якщо	У виняткових випадках, якщо

		потенційна користь превалює над ризиком.	потенційна користь превалює над ризиком.
Монобактами			
Азтреонам	В	З обережністю.	З обережністю.
Макроліди			
Азитроміцин	В	Можливе застосування при хламідійній інфекції у вагітних.	З обережністю. Немає даних про проникнення в грудне молоко.
Джозаміцин Мідекаміцин Рокситроміцин	-	Не рекомендуються. Безпека не вивчена.	Не рекомендуються. Джозаміцин і мідекаміцин проникають в грудне молоко у високих концентраціях.
Кларитроміцин	С	Не рекомендується. Є дані про ембріотоксичну дію у тварин.	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко у високих концентраціях.
Спіраміцин	-	З обережністю.	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко у високих концентраціях.
Еритроміцин	В	З обережністю.	З обережністю. Проникає в грудне молоко в низьких концентраціях.
Аміноглікозиди			
Амікацин Канаміцин Нетилміцин Стрептоміцин Тобраміцин	Д	Застосовуються за життєвими показаннями. Високий ризик ототоксичності.	З обережністю. Проникають в грудне молоко в низьких концентраціях.
Гентаміцин	С	Застосовується за життєвими показаннями.	З обережністю. Проникає в грудне молоко в низьких концентраціях.
Неоміцин	-	Не рекомендується.	Не рекомендується.
Тетрациклін	Д	Не рекомендується. Накопичується в кістках і зубних зачатках плоду, порушуючи їх мінералізацію. Високий ризик гепатотоксичності.	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко. Можливе порушення розвитку зубних зачатків, лінійного зростання кісток, фотосенсибілізація, вплив на кишкову мікрофлору, кандидоз.
Хінолони	-	Не застосовуються.	Не застосовуються. Налідиксова кислота проникає в грудне молоко у високих концентраціях. Можливий розвиток гемолітичної анемії з жовтяницею, підвищення внутрішньочерепного тиску
Фторхінолони	С	Не рекомендуються. Високий ризик артротоксичності.	Не рекомендуються. Проникають в грудне молоко. Високий ризик артротоксичності.
Глікопептиди			
Ванкоміцин	С	Застосовується за життєвими	Застосовується за життєвими

		показаннями. Є повідомлення про транзиторні порушення слуху у новонароджених.	показаннями. Проникає в грудне молоко. Можлива зміна кишкової мікрофлори, сенсibiliзація дитини.
Тейкопланін	-	Не рекомендується.	Не рекомендується. Немає об'єктивних даних.
Лінкосаміди	-	Не рекомендується. Можлива кумуляція в печінці плоду.	Не рекомендується. Проникають в грудне молоко. Можлива зміна кишкової мікрофлори, сенсibiliзація дитини.
Нітроїмідазоли			
Метронідазол	B	Не рекомендується в I триместрі, в інших - з обережністю.	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко у високих концентраціях, додає йому гіркий смак. Можлива анорексія, блювання, діарея у дитини.
Тинідазол Орнідазол	-	Не рекомендуються в I триместрі, в інших - якщо потенційна користь превалює над ризиком.	Не рекомендуються. Немає об'єктивних даних.
Нітрофурани			
Нітрофурантоїн	B	З обережністю. Є повідомлення про розвиток гемолітичної анемії у новонароджених.	З обережністю. Проникає в грудне молоко в низьких концентраціях. Можливий розвиток гемолітичної анемії.
Фуразидин	-	Не рекомендується.	Не рекомендується.
Фуразолідон	-	З обережністю.	З обережністю.
Сульфаніламід	C	З обережністю. При призначенні в I триместрі можливі аномалії розвитку. При призначенні в пізні терміни вагітності - анемія, жовтяниця, втрата апетиту, блювання, ураження нирок. Сульфаніламід витісняють білірубін із зв'язку з альбумінами плазми. Незв'язаний білірубін проникає через плаценту і може приводити до енцефалопатії у плоду.	З обережністю. Проникають в грудне молоко. Можлива ядерна жовтяниця у грудних дітей. При дефіциті глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази - гемолітична анемія.
Ко-тримоксазол	C	Не рекомендується. (див. Сульфаніламід). Триметоприм проникає через плаценту у високих концентраціях. Триметоприм - активний антагоніст фолієвої кислоти. Підвищується ризик природжених аномалій серцево-судинної системи, ЦНС, затримка	Не рекомендується. Див. Сульфаніламід. Триметоприм проникає в грудне молоко в низьких концентраціях.

		росту плоду.	
Поліміксини	В	З обережністю.	З обережністю.
Препарати різних груп			
Діоксидин	-	Не рекомендується. Ембріотоксична і мутагенна дія у тварин.	Не рекомендується.
Лінезолід	С	Не рекомендується	Не рекомендується
Нітроксолін	-	Не рекомендується	Не рекомендується
Рифампіцин	С	З обережністю. Проникає через плаценту. Описані випадки несприятливої дії на плід. При призначенні на пізніх термінах можливі постнатальні кровотечі.	З обережністю. Проникає в грудне молоко.
Спектиноміцин	В	З обережністю. Рекомендований для лікування гонореї у вагітних при алергії на β -лактами.	З обережністю. Немає даних про проникнення в грудне молоко. При призначенні годуючим матерям небажаних реакцій у дітей не описано.
Фосфоміцин трометамол	В	З обережністю.	З обережністю.
Фузидієва кислота	-	Призначається при крайній необхідності. Може витіснити білірубін із зв'язку з білками і вести до розвитку енцефалопатії у плоду.	Призначається при крайній необхідності. Проникає в грудне молоко.
Хлорамфенікол	-	Не рекомендується. Можливий розвиток "сірого синдрому" або пригнічення кісткового мозку, особливо при призначенні на пізніх термінах вагітності.	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко.
Протитуберкульозні препарати			
Ізоніазид	С	З обережністю. Можлива подальша затримка психомоторного розвитку дитини, мієломенінгоцеле, гіпоспадія, геморагії (за рахунок гіповітамінозу К).	З обережністю. Проникає в грудне молоко. Можливий розвиток гепатиту і периферичного невриту у дитини.
Піразинамід Етамбутол	С	З обережністю. Даних про збільшення числа природжених аномалій немає.	З обережністю. Проникають в грудне молоко. Негативного впливу не виявлено.
Протионамід	-	З обережністю. Даних про збільшення числа природжених аномалій немає.	З обережністю.
Рифабутин	В	Не рекомендується.	Не рекомендується.
Етионамід	-	Не рекомендується. Тератогенна дія у тварин.	З обережністю.
Капреоміцин Циклосерин	СЗ	Не рекомендуються. Капреоміцин має тератогенну	Не рекомендуються.

		дією у тварин.	
ПАСК Тіоацетазон	-	Не рекомендуються.	Не рекомендуються.
Противірибкові препарати			
Амфотерицин В	В	З обережністю.	З обережністю. Немає даних про проникнення в грудне молоко.
Гризеофульвін	-	Не рекомендується. Ембріотоксична і тератогенна дія у тварин.	Не рекомендується. Немає даних про безпеку.
Ітраконазол	С	Не рекомендується. Ембріотоксичеське і тератогенне дія у тварин.	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко.
Кетоконазол	С	Не рекомендується. Ембріотоксичеське і тератогенне дія у тварин.	Не рекомендується.
Ністатин	-	З обережністю. Несприятливих ефектів не описано.	З обережністю.
Тербінафін	В	Системний прийом не рекомендується.	Системний прийом не рекомендується. Проникає в грудне молоко.
Флуконазол	С	Не рекомендується. Ембріотоксична і тератогенна дія у тварин. Можливе порушення синтезу естрогену.	З обережністю. Високі рівні в грудному молоці. Можливий вплив на кишкову флору дитини.
Флуцитозин	С	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над можливим ризиком.	Не рекомендується. Немає даних про безпеку.
Противірусні препарати			
Ацикловір	В	Системне застосування можливе, якщо потенційна користь превалює над ризиком. Не використовувати для лікування і профілактики генітального герпесу.	З обережністю. Проникає в грудне молоко.
Валацикловір	В	Те ж	З обережністю. Проникає в грудне молоко.
Ганцикловір	С	Не рекомендується. Тератогенна дія у тварин.	Не рекомендується. Несприятлива дія на потомство у тварин. Грудне годування можливе через 3 доби після останньої дози.
Інтерферон альфа	С	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком. Відмічене зростання числа мимовільних абортів у тварин.	Не рекомендується.
Ламівудин	С	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком.	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком.

		Тератогенна дія у тварин.	Проникає в грудне молоко.
Рибавірин	X	Суворо протипоказаний. Ембріотоксична і тератогенна дія, аж до загибелі плоду.	Суворо протипоказаний.
Римантадин	C	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком. Ембріотоксична дія у тварин.	З обережністю.
Фамцикловір	B	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком.	Не рекомендується. Немає даних про безпеку.
Фоскарнет	C	Не рекомендується. Тератогенна дія.	Не рекомендується.
Протипротозойні препарати			
Артемізинін	-	Не рекомендується в I триместрі, в інших - з обережністю. Несприятливих ефектів не описано.	Не рекомендується. Немає даних про безпеку.
Атовахон	C	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком.	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком.
Дилоксанід Йодохінол Меларсопрол	-	Не рекомендуються.	Не рекомендуються.
Мефлохін	C	Не рекомендується. Ембріотоксична і тератогенна дія.	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко.
Паромоміцин	-	З обережністю.	Не рекомендується. Немає даних про безпеку.
Пентамідин	C	Не рекомендується інгаляційне введення. Описані мимовільні аборти.	Не рекомендується. Немає даних про безпеку.
Піриметамін	C	З обережністю. Використовується при токсоплазмозі у вагітних. Тератогенна дія у тварин. Потенційний ризик порушення обміну фолієвої кислоти у плоду.	З обережністю.
Піриметамін/ сульфадоксин	C	З обережністю. (див. піриметамін і сульфаніламід).	З обережністю. Див. піриметамін і сульфаніламід.
Примахін	-	Не рекомендується. Потенційний ризик розвитку гемолітичної анемії у плоду.	Не рекомендується. Немає даних про безпеку.
Прогуаніл	-	З обережністю. Несприятливих ефектів не описано.	З обережністю.
Сурамін	-	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком.	Не рекомендується. Немає даних про безпеку.
Хінакрин	-	Не рекомендується.	Не рекомендується.
Хінін	X	Суворо протипоказаний.	Не рекомендується.

		Тератогенна дія.	
Хлорохін	-	З обережністю. Може накопичуватися в сітківці ока плоду, можлива ототоксичність.	З обережністю. Проникає в грудне молоко.
Протигельмінтні препарати			
Албендазол	C	Не рекомендується. Тератогенна дія у тварин.	Не рекомендується.
Диетилкарбамазин	-	Не рекомендується.	Не рекомендується.
Карбендацим	-	Не рекомендується.	Не рекомендується.
Левамізол	C	У виняткових випадках, якщо потенційна користь превалює над ризиком. Тератогенна дія.	Не рекомендується.
Мебендазол	C	Не рекомендується в I триместрі, в інших - якщо потенційна користь превалює над ризиком.	Не рекомендується.
Ніклозамід	B	Не рекомендується в I триместрі, в інших - якщо потенційна користь превалює над ризиком.	Не рекомендується.
Піперазин	-	Не рекомендується в I триместрі, в інших - якщо потенційна користь превалює над ризиком.	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко.
Пірантел памоат	-	Не рекомендується.	Не рекомендується.
Празиквантель	B	Застосування можливе, якщо потенційна користь превалює над ризиком.	Не рекомендується. Проникає в грудне молоко.
Хлоксил	-	Не рекомендується.	Не рекомендується.

Додаток 5

ДЕЯКІ ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРОТИІНФЕКЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Проникнення антимікробних препаратів через гематоенцефалічний бар'єр в залежності від дозування препаратів [19]

Досягнення терапевтичних концентрацій в спинномозковій рідині		
при застосуванні в звичних дозах	при застосуванні в максимальних дозах	маловірогідно
Ацикловір Амантадин Ганцикловір Ізоніазид Ко-тримоксазол Метронідазол Піразинамід	Азлоцилін Азтреонам Ампіцилін Ванкоміцин ² Гатифлоксацин Доксициклін Іміпенем	Азитроміцин Амікацин ^{1,2} Амфотерицин В Гентаміцин ^{1,2} Ітраконазол Канаміцин Кетоконазол

Протионамід	Карбеніцилін	Кларитроміцин
Рифабутин	Клавуланова	Кліндаміцин
Рифампіцин	кислота	Лінкоміцин
Сульфаніламід	Ламівудин	Нетилміцин ¹
Тінідазол	Левофлоксацин	Поліміксин
Флуконазол	Лінезолід	Стрептоміцин
Флуцитозин	Меропенем	Тейкопланін
Хлорамфенікол	Моксифлоксацин	Тобраміцин ^{1,2}
Циклосерин	Оксацилін	Фузидієва кислота
Етіонамід	Офлоксацин	Цефазолін
	Пеніцилін	Цефамандол
	Пефлоксацин	Цефоперазон
	Піперацилін	Цефуросим
	Сульбактам	Еритроміцин
	Тікарцилін	
	Фосфоміцин	
	Цефепім	
	Цефокситин	
	Цефотаксим	
	Цефтазидим	
	Цефтріаксон	
	Ципрофлоксацин	
	Етапенем	
	Етамбутол	

Примітка: 1 - при введенні всієї добової дози в один прийом ступінь penetрації в ЦНС збільшується; 2 - для досягнення терапевтичних концентрацій в спинномозковій рідині потрібне додаткове інтратекальне введення препарату.

Проникнення антибактеріальних засобів через гематоенцефалітичний бар'єр з урахуванням запального процесу			
Добре	Добре тільки при запаленні	Погано навіть при запаленні	Не проникають

Ізоніазид	Амікацин	Гентаміцин	Амфотерицин В
Метронідазол	Канаміцин	Нетилміцин	Кліндаміцин
Рифампіцин	Ампіцилін	Стрептоміцин	Лінкоміцин
Сульфаніламід	Амоксицилін	Тобраміцин	Поліміксин В
Ко-тримоксазол	Бензилпеніцилін	Азлоцилін	
Флуконазол	Ванкоміцин	Карбеніцилін	
Хлорамфенікол	Доксициклін	Кетоконазол	
Циклосерин	Меропенем	Макроліди	
Етамбутол	Оксацилін	Ломефлоксацин	
Етіонамід	Офлоксацин	Норфлоксацин	
Пефлоксацин	Пеніцилін	Цефазолін	
	Тетрациклін		
	Ципрофлоксацин		
	Цефалоспорины 3-4 покоління (крім- цефоперазон)		
	Цефуросим		

Проникнення антимікробних препаратів в бронхіальний секрет [19]

Препарат	Проникнення у бронхіальний секрет (%)	Препарат	Проникнення у бронхіальний секрет (%)
Азитроміцин*	100	Спарфлоксацин*	300
Азлоцилін***	80	Спіраміцин*	220
Амікацин**	18-50	Ко-тримоксазол*	18+140
Амоксицилін*	6-40	Тіамфенікол*	59
Ампіцилін*	3	Тобраміцин**	140-230
Бакампіцилін*	7	Флероксацин*	150
Доксициклін*	18	Цефіксим*	36
Кларитроміцин*	440	Цефокситин***	25
Кліндаміцин*	61	Цефотаксим**	24
Клоксацилін*	15	Цефпіром***	56
Ломефлоксацин*	190	Цефрадин*	15
Мезлоцилін**	10-57	Цефуроксим**	18
Мезлоцилін***	7-8	Цефтибутен*	40
Міноциклін*	37	Ципрофлоксацин*	170
Нетилміцин**	22-36	Еритроміцин*	5-215
Піперацилін***	17-24	Офлоксацин, пєфлоксацин*	50-100
Рокситроміцин*	24-102	Цефтріаксон**	50
Ролітетрациклін***	71		
Руфлоксацин*	160		

Примітка: * Всередину, ** внутрішньом'язово, *** внутрішньовенно.

Рекомендації щодо призначення пероральних антимікробних засобів залежно від їди [19]

<i>За 1-2 години до їди</i>	<i>У час або після їди</i>	<i>У будь-який час</i>
Азитроміцин	Амантадин	Амоксицилін
Ампіцилін	Амоксицилін/клавуланат	Ацикловір
Ламівудин	Доксициклін	Валацикловір
Лінкоміцин	Інтраконазол	Гатифлоксацин
Норфлоксацин	Кетоконазол	Ізоніазид
Оксацилін	Ко-тримоксазол	Кларитроміцин
Рифампіцин	Метронідазол	Кліндаміцин
Рокситроміцин	Мідекаміцин ацетат	Лєвофлоксацин
Тетрациклін	Ністатин	Моксифлоксацин
Феноксиметилпеніцилін	Нітрофурантоїн	Озельтамівір
Ципрофлоксацин	Римантадин	Офлоксацин
Еритроміцин	Тінідазол	Пєфлоксацин
	Триметроприм	Спіраміцин
	Флуцитозин	Фамцикловір
	Цефуроксим аксетил	Флуконазол
		Хлорамфенікол
		Цефаклор

		Цефалексин Цефіксим Етамбутол
--	--	-------------------------------------

Додаток 6

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ АНТИБІОТИКІВ

Побічні ефекти антибіотиків (розташовані в порядку зменшення частоти)

Побічний ефект	Для якої групи антибіотиків найбільш характерний
Алергічні реакції (найчастіше шкірні реакції: свербіж, дерматит, у поодиноких випадках - анафілактичний шок)	Бета-лактами
Еозинофілія та зміни в біохімічному аналізі крові	Всі групи антибіотиків
Болі в животі, нудота, зниження апетиту, неспецифічна діарея, інші диспепсичні розлади	При пероральному застосуванні: Макроліди (особливо-еритроміцин) Тетрацикліни Фторхінолони Лінкосамідам (особливо - кліндаміцин) Нітрофурани Рифампіцин Нітроїмідазол
Нефротоксична дія	Аміноглікозиди Деякі цефалоспорины (цефалотин, цефамандол) Поліміксини (при парентеральному застосуванні)
Ототоксичність	Аміноглікозиди
Кандидоз і дисбактеріоз	Для всіх груп антибіотиків при тривалому застосуванні
Пригнічення кровотворення	Амфеніколи (хлорамфенікол, тіамфенікол) Ко-тримоксазол Сульфаніламід
Пригнічення імунної системи	Амфеніколи (хлорамфенікол, тіамфенікол) Ко-тримоксазол Сульфаніламід
Пригнічення росту сполучної тканини (хрящів, зв'язок, зубів)	Фторхінолони Тетрацикліни
Пригнічення згортання крові	Антисиньогнійна пеніциліни Парентеральні цефалоспорины з МТТ-групою (цефоперазон, цефамандол, цефотетан, цефметазол)
Нейротоксичність	Нітрофурани Поліміксин В Нітроїмідазол Фторхінолони Лінкосамідам Сизоміцин

Псевдомембранозний коліт

Кліндаміцин
Амінопеніциліни
Цефалоспорины II-III покоління (особливо пероральні)

Додаток 7

ВЗАЄМОДІЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ І ІНШИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Взаємодія деяких груп антибіотиків з іншими лікарськими засобами

Лікарські засоби чи група лікарських засобів, які вступають у взаємодію	Результати взаємодії
Пеніциліни	
Антикоагулянти, тромболітичні засоби, нестероїдні протизапальні препарати, саліцилати	Збільшення ризику кровотечі
Інгібітори АПФ, калієзберігальні діуретики, препарати калію та калієвмісні препарати	Гіперкаліємія (у разі введення бензилпеніциліну калієвої солі)
Аміноглікозиди	Взаємна інактивація у разі змішування
Метротрексат	Підсилення токсичної дії метотрексату
Сульфаніламід, хлорамфенікол	Ослаблення бактерицидного ефекту пеніцилінів
Неоміцин	Зменшення всмоктування феноксиметилпеніциліну
Цефалоспорины	
Антикоагулянти, тромболітичні засоби, нестероїдні протизапальні препарати, саліцилати	Збільшення ризику кровотечі (цефалеразон)
Аміноглікозиди, глікопептиди, петльові діуретики та інші препарати, що чинять нефротоксичний вплив	Збільшення ризику нефротоксичного впливу
Аміноглікозиди	
Аміноглікозиди, у випадку одночасного чи послідовного застосування двох або більше препаратів	Збільшення ризику ототоксичності, нефротоксичності, нервово-м'язової блокади

Глікопептиди	Збільшення ризику ототоксичності і нефротоксичності
Поліміксин В	Збільшення ризику нефротоксичності, нервово-м'язової блокади
Петльові діуретики, цисплатин	Збільшення ризику ототоксичності
Хінолони / фторхінолони	
Непрямі антикоагулянти	Підсилення антикоагулянтного ефекту (особливо з налідиксовою кислотою)
Алюмініє-, кальціє- та магнієвмісні антициди, магнієвмісні проносні, препарати цинку, вісмуту та заліза	Послаблення ефекту фторхінолонів при внутрішньому прийомі
Ксантини	Збільшення ризику токсичності ксантинів (особливо з ципрофлоксацином)
Макроліди	
Бензилпеніциліни (мідазолам, тріазолам), серцеві глікозиди (дигоксин), антиаритмічні засоби (дизопірамід)	Підсилення дії цих препаратів

Взаємодія антибактеріального препарату з іншими лікарськими засобами [29]

Міжнародна непатентована назва лікарського засобу	Коментарі
Азитроміцин	З обережністю з іншими ЛЗ, що можуть подовжувати інтервал QT. Приймати принаймні за 1 год. до або через 2 год. після прийому антациду. Враховувати можливість підвищення концентрації дигоксину в сироватці крові. З похідними ріжків — протипоказаний. Проводити частий моніторинг протромбінового часу пацієнтам, які отримують пероральні антикоагулянти типу кумарину. Підвищує концентрації фосфорильованого зидовудину. Зважити терапевтичну ситуацію до призначення з циклоспорином, якщо комбіноване лікування вважається виправданим, проводити моніторинг рівнів циклоспоринолу і регулювати дозування. Концентрат для р-ну для інфузій можна розводити тільки за допомогою 0,9% натрію хлориду, 5% глюкози, р-ну Рінгера.
Амікацин	Фармацевтично несумісний з пеніцилінами, гепарином, цефалоспоринами, капреоміцином, амфотерицином В, гідрохлоротіазидом, еритроміцином, нітрофурантоїном, вітамінами групи В і С, калію хлоридом. Проявляє синергізм з карбеніциліном, бензилпеніциліном, цефалоспоринами

	<p>(у хворих із важкою хронічною нирковою недостатністю при одночасному застосуванні з бета-лактамами а/б можливе зниження ефективності аміноглікозидів). Налідиксова к-та, поліміксин В, цисплатин і ванкоміцин збільшують ризик розвитку ото- і нефротоксичності. З пеніциліном, цефалоспоринами, сульфаніламидами, ванкоміцином, метоксифлураном, енфлураном, НПЗЗ, рентгеноконтрастними засобами, циклоспорином, цисплатином, амфотерицином В, цефалотином, поліміксином та діуретиками (особливо фуросемід) — ризик розвитку нефротоксичної дії. Індометацин, фенілбутазон та інші НПЗЗ, які порушують нирковий кровотік, можуть сповільнювати швидкість виведення амікацину. З в/в введенням індометацину шляхом в/в ведення амікацину недоношеним немовлятам — ризик розвитку токсичності. Підсилює міорелаксуючу дію курареподібних препаратів. Метоксифлуран, поліміксини для парентерального введення, капреоміцин та інші ЛЗ, які блокують нервово-м'язову передачу (галогенізовані вуглеводні препарати у якості препаратів для інгаляційної анестезії, опіюїдні аналгетики), переливання великого об'єму крові з цитратними консервантами — підвищують ризик зупинки дихання. Зменшує ефективність ЛЗ, які застосовують при міастенії. З ефіром етиловим і блокаторами нервово-м'язової передачі — ризик пригнічення дихання. З фуросемідом та етакриновою к-тою — ризик розвитку ототоксичної дії. Амікацин+цефтазидим та амікацин+цефоперазон проявляють найбільш синергістичний ефект по відношенню до <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. У разі застосування кількох а/б амікацин не можна змішувати в одному шприці або флаконі з іншими АБЗ. Р-н амікацину сульфату не змішувати безпосередньо з іншими аміноглікозидами, з пеніцилінами, гепарином, цефалоспоринами, капреоміцином, амфотерицином В, тіопенталом, гідрохлоротіазидом, еритроміцином, нітрофурантоїном, вітамінами групи В та С, калію хлоридом; при необхідності 2 ЛЗ вводити окремо, послідовно.</p>
Амоксицилін	<p>Пробенецид, фенілбутазон, оксифенбутазон, ацетилсаліцилова к-та та сульфінпіразон підвищують період його напіввиведення та концентрації в плазмі крові. ЛЗ, що мають бактеріостатичну дію (а/б тетрациклінового ряду, макроліди, хлорамфенікол), можуть нейтралізувати його бактерицидний ефект. З алопуринолом — виникнення шкірних АР. Збільшує всмоктування дигоксину, необхідна корекція його дози. З дисульфірамом — протипоказаний. З антикоагулянтами класу кумаринів може подовжити час кровотечі, коригувати дозу антикоагулянтів. З метотрексатом призводить до збільшення токсичної дії останнього, перевіряти рівень його концентрації у сироватці крові. З обережністю з пероральними гормональними контрацептивами — плазмовий рівень естрогенів і прогестерону може зменшитися, що може знижувати ефективність гормональних контрацептивів. Форсований діурез призводить до зменшення концентрації амоксициліну в крові. При виявленні наявності глюкози в сечі використовувати ферментативний глюкозооксидазний метод; при застосуванні хімічних методів спостерігаються хибнопозитивні результати. Може знижувати кількість естріолу в сечі у вагітних жінок. Може зменшити рівень глікемії у сироватці крові. Може впливати на визначення білка колориметричним методом.</p>
Ампіцилін	<p>Збільшує ефект антикоагулянтів, а/б аміноглікозидного ряду, знижує ефект р/ос контрацептивів. З р/ос естрогенвмісними ЛЗ відзначається зниження їх ефективності. Пробенецид знижує каналцеву секрецію ампіциліну —</p>

	<p>зростає ризик розвитку його токсичної дії. Вірогідність появи шкірного висипу підвищує алопуринол. Високі дози знижують рівень атенололу у плазмі крові, застосовувати їх окремо, спочатку приймати атенолол, а після нього — ампіцилін. Знижує кліренс і збільшує токсичність метотрексату, підсилює всмоктування дигоксину. З макролідами, паромоміцином, тетрациклінами, хлорамфеніколом знижується ефект обох препаратів. Може знижувати ефект натрію бензоату. Фармацевтично несумісний з тетрацикліном, хлорамфеніколом (левоміцетином), амфотерицином, кліндаміцином, еритроміцином, лінкоміцином, метронідазолом, поліміксином В, ацетилцистеїном, хлорпромазином, гідралазином, допаміном, гепарином, метоклопрамідом. Ампіцилін порошок для р-ну для ін'єкц. неприпустимо змішувати в одній ємності з іншими ЛЗ.</p>
Амфотерицин В	<p>Цисплатин, пентамідин, аміноглікозиди і циклоспорин підвищують токсичну дію на нирки. КС та кортикотропін (АКТГ) — потенціюють гіпокаліємію. Препарати, дія яких може підсилюватися при гіпокаліємії (глікозиди наперстянки, міорелаксанти, антиаритмічні препарати) — з обережністю. Може підвищувати токсичність флуцитозину. Під час трансфузій лейкоцитів або після них — гострі реакції з боку легенів.</p>
Бензатин бензилпеніцилін	<p>Не застосовувати з бактеріостатичними а/б. З іншими а/б лише коли можна очікувати синергічної дії або будь-якого додаткового ефекту. Окремі компоненти терапевтичної комбінації призначати в повній дозі (доза більш токсичного компонента може бути зменшена, якщо показана синергічна дія). Є можливість конкурентного інгібування процесу виведення з організму при одночасному застосуванні з протизапальними, протиревматичними і жарознижувальними ЛЗ (індометацином, фенілбутазоном, саліцилатами у високих дозах) або пробенецидом. Підвищується ефективність непрямих антикоагулянтів. З обережністю пацієнтам, які отримують дигоксин, через ризик виникнення брадикардії. Алопуринол підвищує ризик розвитку АР (шкірні висипання). Може у окремих випадках стати причиною зниження ефективності пероральних контрацептивів. Для запобігання небажаним хімічним реакціям суспензію не змішувати з іншими ін'єкційними р-ми. Порошок розводити у воді для ін'єкц.</p>
Бензилпеніцилін	<p>Не застосовувати з бактеріостатичними а/б. З іншими а/б лише коли можна очікувати синергічної дії або додаткового ефекту. Бактерицидні а/б, які застосовують у комбінації з ним: ізоксазоліпеніциліни (флуклоксацилін) та інші бета-лактамі а/б вузького спектра дії, амінопеніциліни, аміноглікозиди; їх вводити шляхом повільної в/в ін'єкції до введення бензилпеніциліну. При застосуванні протизапальних, протиревматичних та жарознижувальних ЛЗ (індометацину, фенілбутазону та саліцилатів у високих дозах) — можливість конкурентного інгібування процесу виведення з організму. Аспірин, пробенецид, тiazидні діуретики, фуросемід, етакринова к-та збільшують період його напіввиведення, зростає ризик розвитку його токсичної дії шляхом впливу на каналцеву секрецію нирок. Алопуринол підвищує ризик розвитку АР (шкірні висипання). Може стати причиною зниження ефективності пероральних контрацептивів. Не змішувати в одній ємності два препарати для ін'єкції або інфузії, а також застосовувати р-ни, які містять глюкозу. Несумісний з іонами металів (міді, ртуті, цинку та цинкових сполук), які можуть входити до складу гумових пробок інфузійних флаконів. Речовини з окиснювальними та відновними властивостями, спирт, гліцерин, макроголи та інші гідроксильні сполуки</p>

	<p>можуть також інактивувати його. У слабколужних р-нах швидко інактивується цистеїном та іншими амінотіоловими сполуками. Симпатоміметичні аміни несумісні з бензилпеніциліном. Не застосовувати у р-ні декстрози. Уникати з хлорамфеніколом, еритроміцином, тетрацикліном, сульфаніламидами. З метотрексатом зменшується екскреція останнього та збільшується ризик його токсичності. Порошок розводити у воді для ін'єкц. Не змішувати з іншими ін'єкц. р-ми, які містять циметидин, цитарабін, хлорпромазин, допамін, гепарин, гідроксизин, лактат, лінкоміцин, метарамінол, натрію гідрокарбонат, окситетрациклін, пентобарбітал, тетрациклін, тіопентал натрію, ванкоміцин. Несумісний у р-ні з комплексом вітамінів групи В та аскорбіновою к-тою. Застосування засобів, що пригнічують перистальтику, протипоказано.</p>
<p>Ванкоміцин</p>	<p>При одночасному або послідовному введенні ванкоміцину з іншими препаратами нейротоксичної та/або нефротоксичної дії (гентаміцином, етакриновою к-тою, амфотерицином В, стрептоміцином, неоміцином, канаміцином, амікацином, тобраміцином, віоміцином, бацитрацином, поліміксином В, колістином та цисплатином) можливе підсилення нефротоксичного та/або ототоксичного впливу ванкоміцину. Синергіст з гентаміцином. Одночасне призначення ванкоміцину та препаратів для анестезії підвищує ризик гіпотензії, може спричинити еритему, гістаміноподібні припливи, анафілактоїдні реакції. При введенні ванкоміцину під час або безпосередньо після хірургічної операції дія міорелаксантів (сукцинілхоліну) може зрости або подовжитися. Не змішувати із препаратами амінофілін або фторурацил. ЛЗ, які зменшують перистальтику кишечника, протипоказані при псевдомембранозному коліті. Холестирамін знижує ефективність ванкоміцину. Р-н ванкоміцину (р-н приготовлений шляхом розчинення порошку у стерильній воді для ін'єкц. і подальшого розведення 0,9% р-м натрію хлориду або 5% р-м глюкози) має низьке значення рН, що може обумовлювати фізичну або хімічну нестабільність при змішуванні з іншими компонентами. Р-ни ванкоміцину не змішувати з іншими р-ми, крім тих, сумісність з котрими доведена. Не рекомендується одночасне застосування і змішування р-нів ванкоміцину з хлорамфеніколом, КС, метициліном, гепарином, амінофіліном, цефалоспориновими а/б та фенобарбіталом. Водний р-н ванкоміцину можна розводити такими інфузійними р-никами: 5% р-н глюкози та 0,9% р-н хлориду натрію, р-н Рінгера лактатний, р-н Рінгера лактатний та 5% р-н глюкози, р-н Рінгера ацетатний.</p>
<p>Гатифлоксацин</p>	<p>З антацидними ЛЗ зменшує його біодоступність. Варфарин не впливав на фармакокінетику, протромбіновий час не змінювався. З цукрознижувальними пероральними ЛЗ може призвести до коливань рівня глюкози (може виникати гіпоглікемія або гіперглікемія) у крові, що потребує ретельного контролю за показниками рівня глюкози у крові протягом лікування.</p>
<p>Гентаміцин</p>	<p>Не застосовувати одночасно з сильнодіючими діуретиками (етакринова кислота, фуросемід) оскільки останні можуть посилити ототоксичний ефект аміноглікозидів; з міорелаксантами гентаміцин може потенціювати їх дію; запобігати одночасному застосуванню препарату з іншими нейротоксичними або нефротоксичними а/б (стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, тобраміцин, цефалоридин, паромоміцин, біоміцин, поліміксин В, колістин, амікацин, ванкоміцин). З амфотерицином В, циклоспорином, кліндаміцином, піперациліном, метоксифлураном, фоскарнетом,</p>

	<p>радіоконтрастними засобами для в/в введення і цисплатином, підвищується ризик порушення функції нирок, та функції вестибулярного і слухового апаратів. З препаратами, що спричиняють нейром'язову блокаду, відбувається посилення нейром'язової блокади і може виникнути дихальний параліч; пеніцилін потенціює бактерицидний ефект гентаміцину; однак препарати несумісні фізично і хімічно і не повинні змішуватися в одному об'ємі.</p>
Гризеофульвін	<p>За рахунок стимуляції мікросомальних ферментів печінки можливе зниження ефективності непрямих коагулянтів і пероральних контрацептивів, пероральних антидіабетичних препаратів, теофіліну; з барбітуратами призводить до ослаблення протигрибкових властивостей; з нікотинамідом, альфа-токоферолом підвищується його концентрація в сироватці крові та шкірі; з алкоголем можуть виникнути дисульфірамподібні реакції, посилює дію етанолу</p>
Джозаміцин	<p>Зважити необхідність застосування із бактерицидними а/б. З лінкоміцином — зниження ефективності джозаміцину. З антигістамінними препаратами, що містять терфенадин або астемізол, може спостерігатися уповільнення виведення антигістамінних та спричинити загрозові для життя порушення ритму серця. З алкалоїдами ріжків — можливість розвитку вираженого вазоконстрикторного ефекту. Підвищує рівень циклоспорину у плазмі крові, яке може спричинити порушення функції нирок. З дигоксином — підвищення рівня дигоксину в плазмі крові. Може індукувати підвищення рівню теофіліну в сироватці крові, у разі появи токсичності, індукованої теофіліном, додаткові дози теофіліну повинні бути скориговані. Може посилити дію тріазоламу, бромокриптину мезилату, пероральних антикоагулянтів (варфарин) та його похідних, які є антагоністами вітаміну К. У разі виникнення кровотечі, припинити застосування джозаміцину і/або пероральних антикоагулянтів та введення вітаміну К.</p>
Доксициклін	<p>Абсорбція з травного тракту може бути знижена при одночасному застосуванні антацидів, що містять алюміній, кальцій, магній, або інших препаратів та продуктів, що містять ці катіони (молока, молочних продуктів та фруктових соків, що містять кальцій), при р/ос застосуванні цинку, препаратів солей заліза чи вісмуту, активованого вугілля або холестираміну. Уникати з пеніциліном. Можливе подовження протромбінового часу у пацієнтів, які приймають варфарин і доксициклін. Знижує активність протромбіну плазми крові, може знадобитися зниження дози антикоагулянтів. Рифампіцин, індукуючи речовини з класу барбітуратів, а також препарати із протисудомною дією (карбамазепін, дифенілгидантоїн та примідон) можуть прискорити метаболізм доксицикліну у печінці шляхом індукування ферментів печінки. Алкоголь може зменшувати період його напіввиведення. Може посилювати ефект антикоагулянтів непрямой дії, гіпоглікемічний ефект похідних сульфонілсечовини. Проявляє антагоністичні властивості щодо бактерицидної дії пеніцилінів та цефалоспоринів. Потенціює ефект курареподібних речовин. З циклоспорином-А — підвищення токсичної дії, ослаблення імунного захисту. З метоксифлураном — токсична дія на нирки з летальним наслідком. З метоксифлурановим наркозом може призвести до гострої ниркової недостатності. При лікуванні акне ізотретиноїном витримати перерву після терапії доксицикліном, обидва ЛЗ можуть призводити до оборотного підвищення внутрішньочерепного тиску. З теофіліном —</p>

	<p>посилення ризику побічних ефектів з боку кишково-шлункового тракту. Може призвести до підвищення або зниження рівня літію у плазмі крові при одночасному застосуванні з препаратами літію. Може бути зменшена ефективність дії протизаплідних гормональних контрацептивів. Може призвести до отримання неточних результатів лабораторних аналізів на визначення рівня цукру, білка, уробіліну та катехоламінів у сечі.</p>
Еконазол	<p>Не поєднувати з іншими гінекологічними препаратами для внутрішньовагінального або місцевого застосування на основі мінерального масла, рослинної олії або вазеліну. При прийомі пероральних антикоагулянтів (варфарин, аценокумарол) слідкувати за параметрами згортання крові. Уникати з еконазолом діафрагм або презервативів. Унаслідок такої взаємодії знижується ефективність ЛЗ та ослаблюється міцність бар'єрних контрацептивів.</p>
Еритроміцин	<p>Протипоказаний з астемізолом, терфенадином, цисапридом, пімозидом — ризик розвитку кардіотоксичності; з ерготаміном або дигідроерготаміном — реакції гострої токсичності зі спазмом судин, дизестезією; з симвастатином. Підвищує концентрацію та токсичність теофіліну, амінофіліну, кофеїну у сироватці – необхідне зниження доз цих препаратів та контроль їх концентрації у сироватці крові. Підвищує абсорбцію дигоксину і концентрацію його у плазмі. Підвищує концентрацію циклоспорину і підсилює його нефротоксичність. Знижує печінковий метаболізм карбамазепіну, що дозволяє знижувати дозу карбамазепіну до 50%. Підвищує концентрацію та підсилює токсичність фенітоїну, альфентанілу, метилпреднізолону, бензодіазепінів (таких як триазолам, алпрозолам), гексобарбіталу, вальпроєвої к-ти, такролімусу, рифабутину, зопіклону – необхідна корекція доз цих препаратів. З дизопірамідом, хінідіном, прокаїнамідом може подовжувати інтервал QT або спричиняти шлуночкову тахікардію. З пероральними контрацептивами – зменшує ефективність пероральних контрацептивів, збільшує ризик їх гепатотоксичності. З антикоагулянтами (варфарин, ацетокумарол) посилює їх ефекти, постійно контролювати протромбіновий час. Підвищує концентрацію в крові інгібіторів HMG-CoA редуктази (ловастатину, симвастатину) – зростає ризик рабдоміолізу. Посилює системну дію силденафілу – зменшити дозу силденафілу. Сповільнює елімінацію та підсилює ефект блокаторів кальцієвих каналів (фелодипін, верапаміл). Його дія посилюється з сульфаніламидами, тетрацикліном, стрептоміцином. Токсичність колхіцину при взаємодії з еритроміцином. Не застосовувати з лінкоміцином, кліндаміцином і хлорамфеніколом (антагонізм), з препаратами, що підвищують кислотність шлункового соку, кислі напої інактивують еритроміцин. Може впливати на результати визначення рівня катехоламінів у сечі, проведеного флюорометричним методом.</p>
Канаміцин	<p>Уникати з петльовими діуретиками (фуросемід, етакринова к-та) — посилення ототоксичного та нефротоксичного ефекту канаміцину. З недеполяризуючими міорелаксантами (сукцінілхолін, тубокурарин, декаметоній), анестетиками, наркотичними аналгетиками, магнію сульфатом, у випадку переливання великої кількості крові з цитратними консервантами — виникнення порушень функції дихання (пригнічення дихання та зупинка дихання); уникати їх одночасного призначення, при необхідності корегувати дози міорелаксантів та проводити жорсткий моніторинг нервово-м'язової функції. Уникати одночасного чи/або послідовного системного чи місцевого застосування з іншими</p>

	<p>нейротоксичними чи/або нефротоксичними засобами (цисплатин, інші аміноглікозидні а/б, поліміксин В, ацикловір, ганцикловір, амфотерицин В, препарати платини та золота, декстрини — поліглюкін, реополіглюкін, циклоспорин, цефалоспорино I покоління, капреоміцин, ванкоміцин). При прийомі стрептоміцину, мономіцину, флориміцину лікування канаміцином розпочинати не раніше ніж через 10 днів після закінчення лікування а/б. Змішування з пеніцилінами чи цефалоспориноами призводить до його інактивації, а при їх роздільному введенні — синергізм. Індометацин, фенілбутазон та інші НПЗЗ, що порушують нирковий кровотік. З в/в р-м індометацину у недоношених новонароджених — збільшення концентрації в плазмі крові, пролонгування дії та посилення токсичного ефекту аміноглікозиду. При туберкульозі можна застосовувати з усіма основними та резервними протитуберкульозними препаратами, окрім стрептоміцину, флориміцину та капреоміцину, при інфекціях нетуберкульозної етіології — з пеніцилінами. Не застосовувати з іншими р-ми, окрім води для ін'єкц. або 0,25-0,5% р-ну новокаїну для в/м введення, ізотонічного р-ну натрію хлориду або 5% р-ну глюкози для в/в введення). Фармацевтично несумісний зі стрептоміцином, гентаміцином, мономіцином, пеніцилінами, гепарином, цефалоспориноами, капреоміцином, амфотерицином В, еритроміцином, нітрофурантоїном, віоміцином — змішування в одному об'ємі не допускається.</p>
Кетоконазол	<p>Ензиміндукуючі ЛЗ: рифампіцин, рифабутин, карбамазепін, ізоніазид і фенітоїн зменшують біодоступність кетоконазолу. Ритонавір підвищує біодоступність кетоконазолу, при їх спільному застосуванні - зменшити дозу кетоконазолу. Не використовувати при лікуванні кетоконазолом: терфенадин, астемізид, інгібітори ГМГ КоА-редуктази(симвастатин і ловастатин). ЛЗ, вміст яких у плазмі, дія чи побічна дія повинні контролюватис ь, дозу таких ліків при с пільном у призначенні з кетоконазолом зменшити. Пероральні антикоагулянти: інгібітори ВІЛ-протеази, такі як індинавір, саквінавір; деякі протипухлинні речовини, такі як препарати на основі алкалоїдів барвіника (Vinca), бусульфан і доцетаксел; блокатори кальцієвих каналів, такі як дигідропіридини та верапаміл; деякі імунодепресанти: циклоспорин, такролімус; інші: дигоксин, карбамазепін, буспірон, альфентаніл, силденафіл, алпрозолам, мідазолам IV, рифабутин, метилпреднізолон і триметрексат. Дисульфірам-подібна реакція на алкоголь.</p>
Кларитроміцин	<p>Протипоказаний з: астемізолом, цизапридом, пімозидом, терфенадином (ризик подовження інтервалу QT та розвитку серцевих аритмій, шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків та піруетної шлуночкової тахікардії — torsades de pointes), алкалоїдами ріжків (ерготамін, дигідроерготамін — ризик ерготоксичності), інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (статино), що значною мірою метаболізуються СYP3A4 (ловастатин або симвастатин — ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз; якщо одночасного застосування зі статинами уникнути неможливо, призначати найменшу зареєстровану дозу статину, можливе застосування статину, який не залежить від метаболізму СYP3A (флувастатину); з пероральним мідазоламом; з колхіцином, з тикагрелором або ранолазином. Індуктори СYP3A (рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, препарати звіробоя) можуть індукувати його метаболізм та знизити ефективність. З обережністю з триазолбензодіазепінами (триазолам, в/в мідазолам). З рифабутином — підвищення рівнів рифабутину та зниження рівнів кларитроміцину в сироватці крові та підвищення ризику</p>

	<p>появи увеїту. Може знадобитися зміна дози або застосування альтернативної терапії при одночасному прийомі з: ефавіренцом, невірапіном, рифампіцином, рифабутином і рифапентином — можуть прискорювати метаболізм кларитроміцину. Дія кларитроміцину послаблювалась етравірином. З ритонавіром, атазанавіром і саквінавіром — пригнічення метаболізму кларитроміцину. З хінідином або дизопірамідом — ризик розвитку піруетної шлуночкової тахікардії; проводити ЕКГ-моніторинг. З натеглінідом і репаглінідом може інгібувати ензим СУР3А, що може спричинити гіпоглікемію; моніторинг рівня глюкози. З препаратами, що метаболізуються СУР3А, може призвести до підвищення концентрації останнього в плазмі крові. ЛЗ або групи препаратів, які метаболізуються одним і тим же СУР3А-ізоферментом: альпразолам, астемізол, карбамазепін, цилостазол, цизаприд, циклоспорин, дизопірамід, алкалоїди ріжків, ловастатин, метилпреднізолон, мідазолам, омепразол, пероральні антикоагулянти (варфарин), пімозид, хінідин, рифабутин, силденафіл, симвастатин, такролімус, терфенадин, триаололам і вінбластин. Подібний механізм взаємодії відмічений при застосуванні фенітоїну, теофіліну і вальпроату, що метаболізуються іншим ізоферментом системи цитохрому Р450. Ймовірність збільшення плазматичних концентрацій інгібіторів фосфодіестерази (силденафілу, тадалафілу і варденафілу), що може потребувати зменшення дози інгібіторів фосфодіестерази. Концентрації теофіліну або карбамазепіну збільшуються в плазмі крові. Зниження дози толтеродину. З обережністю з іншими ототоксичними засобами, особливо з аміноглікозидами. З дигоксином — контролювати концентрації дигоксину в сироватці крові. З зидовудином у ВІЛ-інфікованих пацієнтів — зниження рівноважних концентрацій зидовудину в сироватці крові, дотримуватися 4-год. інтервалу між прийомами кларитроміцину і зидовудину. Визначати рівні фенітоїну та вальпроату у сироватці крові при одночасному призначенні. Дози кларитроміцину, вищі 1000 мг/добу, не застосовувати з інгібіторами протеази. Через ризик артеріальної гіпотензії з обережністю з блокаторами кальцієвих каналів, що метаболізуються СУР3А4 (верапаміл, амлодипін, дилтіазем). З ітраконазолом пацієнти повинні перебувати під наглядом для виявлення проявів або симптомів підсиленого або пролонгованого фармакологічного ефекту. Для розчинення порошку для в/в застосування використовувати тільки початковий р-н — стерильну воду для ін'єкц.</p>
Кліндаміцин	<p>Антагонізм між кліндаміцином, еритроміцином та близькими за хімічним складом макролідами. Має властивості нейром'язового блокатора, може підсилювати дію інших нейром'язових блокаторів. Інформація щодо одночасного застосування з іншими інтравагінальними препаратами відсутня, таке застосування не рекомендоване. При приготуванні р-ну для інфуз. пам'ятати, що він фізично сумісний з р-ми, які містять хлорид натрію, глюкозу, калій, а також вітаміни групи В у звичайних клінічних дозах і а/б цефалотин, канаміцин, гентаміцин, пеніцилін або карбеніцилін. Р-н для інфуз. несумісний з ампіциліном натрію, натрію фенітоїном, барбітуратами, амінофіліном, кальцію глюконатом, магnezії сульфатом, натрію цефтріаксоном і ципрофлоксацином.</p>
Клотримазол	<p>При вагінальному введенні може пригнічувати дію протигрибкових а/б місцевого застосування; з латексними контрацептивами може спричинити пошкодження останніх, тому ефективність даних контрацептивів може знижуватись; використання клотримазолу, що застосовується вагінально, та</p>

	такролімусу перорально або сіролімусом призводить до підвищення рівня такролімусу у плазмі крові.
Левофлоксацин	Можливе суттєве зниження судомного порогу з теофіліном, НПЗЗ та іншими агентами, які зменшують судомний поріг. Пробенецид та циметидин статистично достовірно впливають на виведення левофлоксацину. Нирковий кліренс левофлоксацину знижується у присутності циметидину на 24% та пробенециду на 34%. Період напіввиведення циклоспорину збільшується на 33%. З антагоністами вітаміну К (варфарин) здійснювати контроль показників коагуляції. З обережністю пацієнтам, які отримують ЛЗ, відомі своєю здатністю подовжувати інтервал QT (протиаритмічні засоби класу IA та III, трициклічні антидепресанти та макроліди).
Лінкоміцин	Можливе посилення ефекту ЛЗ класу блокаторів нервово-м'язової передачі. Одночасний пероральний прийом каоліново-пектинових сумішей уповільнює поглинання лінкоміцину, їх приймати щонайменше за 2 год. до або через 3-4 год. після нього. Антагоніст з еритроміцином, а також макролідними сполуками, хімічна структура яких споріднена з еритроміцином, не призначати їх одночасно. Може впливати на результати визначення рівнів ЛФ крові — помилкове підвищення рівнів ферменту. Найвні перехресні випадки резистентності між лінкоміцином та кліндаміцином. Р-н для ін'екц., фізично несумісний з новобіоцином, канаміцином та фенітоїном.
Ломефлоксацин	Із засобами, що знижують кислотність шлункового соку (мінеральними антацидами), та препаратами, які містять залізо, спричиняє зниження ефекту. Підвищує дію пероральних антикоагулянтів, збільшує токсичність НПЗ. Пробенецид уповільнює виділення нирками ломефлоксацину. Не застосовувати із алкоголем.
Метронідазол	Посилює дію непрямих антикоагулянтів — збільшення часу утворення протромбіну. Розвиток різних неврологічних симптомів у хворих, які приймали дисульфірам протягом останніх 2 тижнів. Циметидин інгібує метаболізм метронідазолу, що може призвести до підвищення його концентрації в сироватці крові і збільшення ризику розвитку побічних явищ. Сульфаніламідні потенціюють антимікробну активність метронідазолу. Фенітоїн або фенобарбітал — спричиняє зниження рівнів метронідазолу у плазмі крові. Не комбінувати з деполяризуючими міорелаксантами (векуронія бромід). Рівень літію у плазмі крові може збільшуватись. З терфенадином і астемізолом може призвести до небажаних реакцій з боку серцево-судинної системи (аритмія, подовження інтервалу Q-T та ін.). Посилює токсичну дію алкоголю. З аміодароном — можливе подовження інтервалу QT і torsade de pointes; може бути доцільним моніторинг інтервалу QT на ЕКГ. Фенобарбітал може посилювати печінковий метаболізм метронідазолу. Уникати одночасного застосування бусульфану з метронідазолом. Може пригнічувати метаболізм карбамазепіну. Випадки неефективності пероральних контрацептивів були пов'язані із застосуванням метронідазолу. Циклоспорин — ризик підвищення рівнів циклоспорину у сироватці крові. Якщо препарати необхідно приймати одночасно, ретельно контролювати рівні циклоспорину і креатиніну. Зниження кліренсу 5-фторурацилу спричиняє підвищення токсичності 5-фторурацилу. Під час терапії протиінфекційними засобами рекомендується ретельний клінічний і лабораторний моніторинг для виявлення зменшення імуносупресивного ефекту мікофенолової к-ти. Часто перевіряти рівні такролімусу у крові і

	функцію нирок і відповідно коригувати дозування, особливо після початку відміни терапії метронідазолом пацієнтам, стабілізованим на режимі прийому такролімусу. При місцевому застосуванні у рекомендованих дозах системної взаємодії з іншими ЛЗ не виявлено. Р-н для інфузій, можна розводити у 0,9% р-ні натрію хлориду або 5% р-ні глюкози.
Мідекаміцин	З обережністю з карбамазепіном чи циклоспорином — перевіряти рівні останніх у сироватці крові через можливість збільшення рівня циклоспорину в сироватці крові (вдвічі), подовження періоду напіввиведення та збільшення AUC (площа під кривою) карбамазепіну. Не застосовувати алкалоїди ріжків, оскільки може пригнічувати їх метаболізм у печінці та підвищити їх концентрацію у плазмі. Обережно з варфарином, оскільки виведення останнього може зменшитися, що підвищує ризик виникнення кровотечі.
Міконазол	Не рекомендується з іншими місцевими ЛЗ; потенціює дію пероральних антикоагулянтів; з гіпоглікемічними ЛЗ — похідними сечовини або фенітоїном можливе посилення дії останніх; місцево не рекомендується одночасно з іншими топічними формами ЛЗ.
Моксифлоксацин	Застосування моксифлоксацину разом з антацидними засобами, мінералами та полівітамінами може призвести до порушення всмоктування препарату. Застосування активованого вугілля у ранній фазі абсорбції запобігає подальшому зростанню системної експозиції у випадках передозування. Фармакокінетика дигоксину незначно змінюється під впливом моксифлоксацину. При сумісному застосуванні з варфарином фармакокінетичні параметри, протромбіновий час та інші параметри згортання крові не змінюються.
Нетилміцин	Уникати сумісного та/або послідовного системного або місцевого застосування інших потенційно нейротоксичних та/або нефротоксичних (аміноглікозиди, ванкоміцин, поліміксин В, колістин, органіоплатини, метотрексат у високих дозах, іфосфамід, пентамідин, фоскарнет, противірусні — ацикловір, ганцикловір, адефовір, цидофовір, теновір; амфотерицин В, імуносупресанти — циклоспорин, такролімус та йодовмісні контрастні речовини) через ризик розвитку нефротоксичності. Уникати сумісного застосування з діуретиками (к-та етакринова або фуросемід), оскільки вони самі можуть спричинити ототоксичну дію. Крім того, при внутрішньовенному введенні діуретики можуть підсилювати токсичність аміноглікозиду внаслідок зміни концентрації а/б в сироватці крові та у тканинах. При сумісному застосуванні аміноглікозидів та деяких цефалоспоринів — збільшення нефротоксичності. З міорелаксантами (сукцинілхолін, тубокурарин або декаметоній), анестетиками або масивному переливанні крові з цитратним антикоагулянтом — можливість розвитку нервово-м'язової блокади та паралічу дихання, у випадку виникнення блокади застосовують солі кальцію. Змішування in vitro аміноглікозиду з а/б бета-лактамною групи (пеніциліни або цефалоспоринони) може призвести до інактивації. Не змішувати з іншими препаратами в одній ємкості.
Ністатин	З клотримазолом знижується протигрибкова активність. Можлива перехресна резистентність з деякими полієновими а/б (амфотерицин В). Активність знижується у присутності двовалентних іонів, жирних к-т.
Нітроксолін	При сумісному застосуванні з препаратами групи тетрацикліну — сумація ефектів кожного препарату, з ністатином і леворином — потенціювання дії.

	При одночасному застосуванні з антацидними засобами, які містять магній, всмоктування нітроксоліну сповільнюється. Не можна поєднувати із нітрофуранами — сумація негативного нейротропного ефекту. Знижує ефективність налідиксової к-ти. Не застосовувати разом з препаратами, що містять гідроксихіноліни або їх похідні.
Нітрофурантоїн	Не можна поєднувати з препаратами, які викликають порушення функції нирок. Антациди і адсорбенти знижують всмоктування. Засоби проти подагри (пробенецид і сульфінпіразон) знижують ефективність і підвищують ризик токсичності препарату. Зменшує антибактеріальну дію препаратів групи хінолону (налідиксова кислота, фторхінолони). Антибактеріальна дія препарату знижується в лужній сечі, тому не комбінувати його з препаратами, які підвищують рН сечі.
Ніфуроксазид	Не рекомендується застосовувати з сорбентами, з препаратами, до складу яких входить спирт.
Норфлуксацин	Пробенецид зменшує виділення норфлуксацину в сечу. Можливе підвищення рівня теофіліну в плазмі крові хворих при його одночасному застосуванні, а також посилення розвитку побічних ефектів, спричинених норфлуксацином. Пригнічує дегідратацію кофеїну, що може призвести до зменшення виділення і збільшення періоду напіввиведення кофеїну з плазми крові. Можливе збільшення концентрації циклоспорину в сироватці крові. Може потенціювати дію перорального антикоагулянту варфарину або його похідних. Протизаплідна дія пероральних контрацептивів може бути поставлена під сумнів при лікуванні із застосуванням а/б. Одночасне застосування хінолонів з фенбуфеном може бути причиною епілептичних нападів. Може знадобитися корекція дози клозапіну або ропініролу для пацієнтів, які вже приймають ці препарати. Не рекомендується з тизанідом. З глібенкламідом (похідне сульфонілсечовини) може викликати тяжку гіпоглікемію. Одночасний прийом НПЗЗ з хінолонами може підвищити ризик стимуляції ЦНС і конвульсивних нападів. Препарати кальцію, полівітаміни, що містять кальцій, не застосовувати разом з ним, може мати місце зменшення абсорбції норфлуксацину, що призводить до зниження його концентрації у сироватці крові та сечі.
Оксацилін	Ефективність знижують тетрацикліни та інші бактеріостатичні засоби. Пробенецид підвищує концентрацію препарату в сироватці. З ампіциліном або бензилпеніциліном є раціональним, пригнічуючи активність пеніцилінази, зменшує руйнування ампіциліну і бензилпеніциліну. При такому поєднанні спектр дії стає більш поширеним.
Офлуксацин	З барбітуратами, включаючи анестетики, та антигіпертензивними ЛЗ можливе раптове зниження АТ. Не застосовувати з препаратами, які подовжують інтервал QT (антиаритмічні ЛЗ класу ІА — хінін, прокаїнамід та класу ІІІ — аміодарон, соталол, трициклічні антидепресанти, макроліди). З НПЗП, похідними нітроїмідазолу та метилксантинів підвищується ризик розвитку нейротоксичних ефектів, зниження судомного порога, розвитку судом. Циметидин, пробенецид, фурсемід і метотрексат призводять до збільшення концентрації офлуксацину в плазмі крові. З антацидами, що вміщують кальцій, магній або алюміній, із сукральфатом, із двовалентним або тривалентним залізом, з мультивітамінами, що вміщують цинк, знижує інтенсивність всмоктування офлуксацину.
Пефлуксацин	З НПЗЗ, теофіліном або кофеїном знижує їх печінковий метаболізм і

	<p>підвищує їх концентрацію у сироватці крові. Хінолони знижують кліренс теофіліну, кофеїну та НПЗЗ із плазми крові і підвищують їх концентрацію у сироватці крові, ризик розвитку судом. Хінолони посилюють дію пероральних антикоагулянтів. З обережністю з циклоспорином та ізоніазидом. Не рекомендується з кортикостероїдами. Рифампіцин підвищує кліренс пефлоксацину в плазмі крові, контроль рівня пефлоксацину у плазмі крові. Аміноглікозиди, піперацилін, цефтазидим посилюють антибактеріальну активність препарату. З обережністю з ЛЗ, що подовжують інтервал QT (антиаритмічні препарати IA і III класів, трициклічні антидепресанти, макроліди). Розвиток гіпоглікемії у хворих на діабет, які лікувалися пероральними гіпоглікемізуючими засобами або інсуліном. Фармацевтична несумісність з гепарином. Антациди (що містять алюміній, кальцій або магній), засоби, що містять залізо або цинк і сурфактанти знижують всмоктування хінолонів, застосовувати їх з двогодинними інтервалами.</p>
Рифампіцин	<p>Прискорює метаболізм і зменшує активність: антиаритмічних ЛЗ (дизопірамід, мексилетин, хінідин, пропафенон, токаїнід); бета-блокаторів (бісопролол, пропранолол); блокаторів кальцієвих каналів (дилтіазем, ніфедипін, верапаміл, німодипін, ісрадипін, нікардипін, нисолпідин); серцевих глікозидів (дигітоксин, дигоксин); протиепілептичних, протисудомних препаратів (фенітоїн, карбамазепін); психотропних препаратів – антипсихотичних засобів (галоперидол, арипіпразол), трициклічних антидепресантів (амітриптилін, нортриптилін), анксиолітиків і снодійних ЛЗ (діазепам, бензодіазепіни, зопіклон, золпідем), барбітуратів; антитромботичних ЛЗ (антагоністів вітаміну К), непрямих антикоагулянтів; контролювати протромбіновий час; протигрибкових ЛЗ (тербінафін, флуконазол, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол); противірусних ЛЗ (саквінавір, індинавір, ефавіренц, ампренавір, нелфінавір, атазанавір, лопінавір, невірапін); АБЗ (хлорамфенікол, кларитроміцин, дапсон, доксициклін, фторхінолони, телітроміцин); ГКС (для системного застосування); антиестрогенів (тамоксифен, тореміфен, гестринон), системних гормональних контрацептивів, естрогенів, гестагенів; пацієнткам, які застосовують пероральні контрацептиви, рекомендувати альтернативні, негормональні методи контрацепції під час терапії рифампіцином; тиреоїдних гормонів (левотироксин); клофібрату; пероральних протидіабетичних ЛЗ (сульфонілсечовина та її похідні — хлорпропамід, толбутамід, тіазолідиндіони); імуносупресивних ЛЗ (циклоспорин, сиролімум, такролімум); цитостатиків (імаїніб, ерлотиніб, іринотекан); лозартану; метадону, наркотичних анагетиків; празиквантелу; хініну; рилузолу; селективних антагоністів 5-НТ3 рецепторів (ондансетрон); статинів, що метаболізуються СУР 3А4 (симвастатин); теофіліну; сечогінних засобів (еплеренону). З атоваквоном – знижується концентрація атоваквону та підвищується концентрація рифампіцину в сироватці крові; кетоконазолом – знижуються концентрації в сироватці крові обох препаратів; еналаприлом – знижується концентрація в крові еналаприлату, активного метаболіту еналаприлу; можлива корекція дози еналаприлу; антацидами – можливе зниження абсорбції рифампіцину (приймати щонайменше за 1 год. до прийому антацидів); пробенецидом і котримоксазолом – збільшення в крові рівня рифампіцину; саквінавіром/ритонавіром – ризик гепатотоксичності (комбінація протипоказана); з сульфасалазином – знижується плазмозна концентрація сульфапіридину; галотаном, ізоніазидом – ризик гепатотоксичності.</p>

	<p>Застосування з галотаном уникати. Пацієнтам, які отримують рифампіцин та ізоніазид — стежити за функцією печінки; з піразинамідом — тяжкі ушкодження печінки, з клозапіном, флекаїнідом — збільшується токсична дія на кістковий мозок; з препаратами парааміносаліцилової к-ти, що містять бентоніт (алюмінію гідросилікат) — для забезпечення задовільних концентрацій у крові інтервал між їх прийомом має бути не менше 4 год.; з ципрофлоксацином, кларитроміцином — можливе підвищення концентрації рифампіцину в крові. У період лікування не застосовувати бромсульфалеїновий тест, оскільки змінюються параметри виведення бромсульфалеїну. Не застосовувати мікробіологічні методи визначення концентрації фолієвої к-ти і вітаміну В12 у сироватці крові. Можлива перехресна реактивність та хибнопозитивні результати при проведенні скринінг-тестів на опіати.</p>
<p>Рокситроміцин</p>	<p>Протипоказане одночасне застосування терфенадину (розвиток тяжких шлуночкових аритмій), астемізолу, цисаприди, пимозиду (порушення атріовентрикулярної провідності, подовження інтервалу QT), а також препаратів, що містять ерготамін та дигідроерготамін (ризик розвитку ерготизму); з оральними контрацептивами — можливий вплив на ефективність оральних контрацептивів. З теофіліном — незначне підвищення його рівня в сироватці крові. З дигоксином можливе збільшення його абсорбції. Може підвищувати сироваткову концентрацію дизопірамід, циклоспорину — як наслідок порушення атріовентрикулярної провідності, подовження інтервалу QT. При сумісному прийомі з омепразолом підвищується біодоступність обох. Синергічно діє з рифампіцином та мідазоламом. При сумісному застосуванні з вітаміном К, варфарином та іншими антикоагулянтами — необхідний контроль протромбінового індексу.</p>
<p>Спіраміцин</p>	<p>Протипоказане одночасне застосування з ЛЗ, що зумовлюють шлуночкову тахікардію типу пірует: антиаритмічні засоби класу Ia (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні засоби класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід); сультоприд (нейролептик групи бензамідів); інші ЛЗ: бепридил, цизаприд, дифеманіл, мізоластин, вінкамін, еритроміцин; певні нейролептики групи фенотіазинів (тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, циамемазин), нейролептики групи бензамідів (амісульприд, сульпірид, тіаприд), нейролептики групи бутирофенонів (галоперидол, дроперидол) та інші нейролептики (пімозид); галофантрин, пентамідин, моксіфлоксацин; якщо неможливо уникнути призначення даної комбінації, необхідний попередній контроль тривалості QT-інтервалу та моніторинг ЕКГ. Діуретики, що призводять до зменшення калію в організмі людини, стимулюючі послаблюючі засоби легкої дії, амфотерицин В, ГК, мінералокортикоїди, тетракозактид є проваючими факторами, що спричиняють тріпотіння і миготіння шлуночків. Підвищений ризик шлуночкових аритмій (шлуночкової тахікардії типу «пірует» («torsades de pointes»)) — при одночасному застосуванні із засобами для лікування брадикардії: блокатори кальцієвих каналів (дитіазем, верапаміл), бета-блокатори (за винятком соталолу), клонідин, гуанфацин, ЛЗ для лікування дигіталісних аритмій, мефлохін, антихолінергічні ЛЗ (амбеноній, донепезіл, галантамін, неостигмін, піридостигмін, ривастигмін, такрин). З леводопою (у поєднанні з карбідопою) можливе інгібування абсорбції карбідопи та зниження рівня леводопи у плазмі — проводити моніторинг клінічної картини, корекція</p>

	<p>доза леводопи. Певні класи а/б спричиняють виникнення дисбалансу міжнародного нормалізаційного співвідношення, а саме: фторхінолони, макроліди, цикліни, ко-тримоксазол та окремі цефалоспорицини.</p>
Стрептоміцин	<p>При одночасному застосуванні з іншими аміноглікозидами, поліміксинами, капреоміцином, ванкоміцином, циклоспорином, етакриновою кислотою, манітолом збільшується ризик розвитку нефро- і ототоксичної дії. Внутрішньовенне введення індометацину знижує нирковий кліренс стрептоміцину, підвищуючи його концентрацію в крові. Посилює побічні ефекти ото- і нефротоксичних засобів, міорелаксантів, метоксифлурану, знижує ефективність антимиастенічних засобів, його не призначають одночасно з діуретиками та на фоні дегідратаційної терапії.</p>
Тетрациклін	<p>Протипоказане одночасне застосування тетрациклінів з вітаміном А або ретиноїдами (ацитретин, ізотретіонін і третіонін) — ризик розвитку внутрішньочерепної гіпертензії. З антацидами, що містять кальцій, алюміній і магній, з гідрокарбонатом натрію і холестираміном може супроводжуватися зниженням біодоступності а/б внаслідок утворення комплексів, що не всмоктуються, і підвищенням рН шлункового вмісту; тому між прийомом тетрациклінів і антацидів необхідно дотримуватися інтервалів 1-3 год. Не рекомендується поєднувати з препаратами заліза — може порушуватися їхнє взаємне всмоктування. При одночасному застосуванні з дигоксином або препаратами літію може зрости концентрація останніх у сироватці крові. З алкалоїдами ріжків — збільшує ризик розвитку ерготизму. З обережністю застосовувати тетрациклін з метотрексатом — збільшення токсичності останнього. Не застосовувати у комбінації з вакциною проти тифу для запобігання зниження терапевтичного ефекту останньої. Уникати комбінації з пеніцилінами, цефалоспорицинами, що мають бактерицидну дію і є антагоністами бактеріостатичних а/б (у т. ч. тетрацикліну). З холестираміном порушується його всмоктування. Одночасне застосування з оральними контрацептивами (ОК), що містять естрогенний компонент, призводить до необхідності «підстрахувальної контрацепції» через зниження надійності ОК. Синергіст — з олеандоміцином та еритроміцином. З обережністю разом із сечогінними, з препаратами для лікування ЦД (інсулін, глібенкламід або гліклазид). Може посилювати дію непрямих антикоагулянтів внаслідок інгібування їхнього метаболізму у печінці, що вимагає ретельного контролю протромбінового часу. Підвищує нефротоксичність метоксифлурану. Хімотрипсин підвищує концентрацію та тривалість циркуляції тетрацикліну. При одночасному прийомі з субсаліцилатом вісмуту знижується всмоктування тетрациклінів, зменшується їх біодоступність. З обережністю разом зі знеболювальними засобами (метоксифлуран); атоваквоном та гепатотоксичними препаратами.</p>
Тобраміцин	<p>Системна абсорбція тобраміцину після місцевого застосування настільки низька, що ризик будь-якої взаємодії є мінімальним.</p>
Флуконазол	<p>Утворення гематом, кровотеча з носа, кровотечі кишково-шлункового тракту, гематурія та мелена, пов'язані зі збільшенням протромбінового часу у пацієнтів, які отримували флуконазол з варфарином. Призводить до значного підвищення концентрації мідазоламу і до виникнення психомоторних реакцій; особливо при прийомі флуконазолу в капсулах, порівняно з в/в застосуванням. З бензодіазепіном дозу останнього</p>

	<p>зменшити. З цизапридом поодинокі випадки небажаних реакцій з боку серця, включаючи пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует» (значиме зростання концентрації цизаприду в плазмі крові і подовження інтервалу QT), цизаприд протипоказаний. З гідрохлортіазидом — підвищення концентрації флуконазолу в плазмі. З фенітоїном може супроводжуватися підвищенням концентрації фенітоїну до клінічно значущого ступеня; якщо необхідне сумісне застосування — моніторинг рівня фенітоїну та підбір його дози. З рифабутином випадки увеїту; спостерігати за хворими. З рифампіцином призводить до зменшення AUC і тривалості періоду напіввиведення флуконазолу; можливо збільшення дози останнього. Подовжує період напіввиведення пероральних препаратів сульфонілсечовини (хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду та толбутаміду); їх можна призначати сумісно хворим на цукровий діабет, але зважати на можливий розвиток гіпоглікемії. З такролімусом підвищення нефротоксичності. Тяжкі аритмічні порушення при застосуванні з терфенандином, подовження інтервалу QT. Призводить до зниження середньої швидкості кліренсу теофіліну із плазми; спостерігати за симптомами передозування теофіліну; при їх появі терапію змінити. Підвищення рівнів зидовудину, які пов'язані зі зниженням перетворення останнього на його основний метаболіт; поява побічних ефектів зидовудину. З астемізолом може супроводжуватись підвищеними концентраціями даних препаратів у сироватці крові.</p>
Фуразолідон	<p>З хлорамфеніколом і ристоміцином підвищується ризик пригнічення кровотворення. Аміноглікозиди і тетрациклін посилюють його протимікробний ефект. Засоби, що залужують сечу (натрію гідрокарбонат, натрію бікарбонат, ацетазоламід), знижують його ефект, підвищуючи його виведення із сечею; засоби, що закислюють сечу, підвищують його ефект.</p>
Хлорамфенікол	<p>З протиепілептичними ЛЗ (фенобарбіталом, фенітоїном), непрямими антикоагулянтами (дикумарином, варфарином) — ослаблення метаболізму цих препаратів та підвищення їх токсичності. Посилює дію пероральних гіпоглікемічних препаратів (хлорпропамід, толбутамід). Фенобарбітал, рифампіцин, рифабутин — знижують концентрацію хлорамфеніколу в плазмі крові. З парацетамолом — подовження періоду напіввиведення хлорамфеніколу. Проводити моніторинг концентрації циклоспорину. Подовження періоду напіввиведення циклофосаміду. Підвищує рівень такролімусу в плазмі; дозу такролімусу необхідно коригувати. Знижує антибактеріальний ефект пеніцилінів і цефалоспоринів. Макроліди (еритроміцин, олеандоміцин, кліндаміцин), лінкозаміди (лінкоміцин), полієнові а/б (ністатин, леворин) — взаємне ослаблення дії. З циклосерином — підсилюється нейротоксичність хлорамфеніколу. З ЛЗ, що пригнічують кровотворення (сульфаніламід, цитостатики, циметидин, ристоміцин) підвищується ризик пригнічення діяльності кісткового мозку і тяжкість його проявів. Може знижувати ефективність естрогеновмісних пероральних контрацептивів, препаратів заліза, фолієвої к-ти, ціанокобаламіну. З етанолом — розвиток дисульфірамоподібної р-ції. Р-н для ін'єкц. не можна змішувати у одному шпр. з вітамінами групи В та к-тою аскорбіновою. Несумісний у р-нах з ампіциліну натрієвою сіллю, гентаміцину сульфатом, канаміцину сульфатом та гідрокортизоном.</p>
Цефадроксил	<p>Не застосовувати з бактеріостатичними а/б (тетрацикліном, еритроміцином, сульфаніламидами, хлорамфеніколом) — можливий антагоністичний ефект. Наявність діареї може погіршувати абсорбцію</p>

	інших ЛЗ і знижувати їх ефективність. З аміноглікозидними а/б, поліміксином В, колістином, ванкоміцином або високими дозами петльових діуретиків — ризик нефротоксичного ефекту. Регулярний контроль параметрів згортання крові при довготривалому застосуванні антикоагулянтів або інгібіторів агрегації тромбоцитів для уникнення геморагічних ускладнень. З пробенецидом — можливе стійке підвищення концентрації цефадроксилу у сироватці крові і жовчі. З сильними діуретиками — зниження концентрації цефадроксилу у крові. З протизаплідними ЛЗ — коригування дози, деякі а/б можуть знижувати ефективність протизаплідних ЛЗ. Зв'язується з холестираміном, зниження біодоступності препарату. Результат прямої проби Кумбса може бути тимчасово позитивним під час або після лікування. Може привести до хибних позитивних результатів тестування сечового цукру з р-ном Бенедикту або Фелінга (відновні тестові розчини), але не ферментними методами (з тест-смужками).
Цефазолін	Із пробенецидом — сповільнюється екскреція цефазоліну, що сприяє тривалому підвищенню концентрації в сироватці крові; із антикоагулянтами — ризик кровотечі; з аміноглікозидами та петльовими діуретиками (фуросемід, к-та етакринова) — ризик нефротоксичності; порушується функція нирок внаслідок блокади каналцевої секреції цефазоліну, дозу знижувати і лікування проводити під контролем вмісту азоту сечовини і креатиніну в сироватці крові; з етанолом — можливі дисульфірамоподібні реакції. Не застосовувати з АБЗ, що мають бактеріостатичний механізм дії (тетрацикліни, сульфаніламід, еритроміцин, хлорамфенікол). Р-н цефазоліну не можна змішувати в одній ємності з іншими а/б. Можливе виникнення перехресної реактивності між цефазоліном та препаратами пеніцилінової групи. Може знижувати терапевтичний ефект БЦЖ-вакцини, вакцини проти тифу, така комбінація не рекомендується.
Цефалексин	Не поєднувати його з бактеріостатичними а/б (тетрациклінами та хлорамфеніколом). З високоактивними діуретиками (етакринова к-та, фуросемід) або потенційно нефротоксичними ЛЗ (аміноглікозиди, поліміксин, колістин, амфотерицин, капреоміцин, ванкоміцин) цефалоспорицини можуть підвищувати нефротоксичність. З пероральними антикоагулянтами протромбіновий час може збільшуватися. З пробенецидом, фенілбутазоном може призводити до збільшення періоду напіввиведення та концентрації цефалексину в плазмі крові. Може знижувати ефективність дії пероральних контрацептивів, застосовувати додаткові засоби контрацепції. Можлива акумуляція метформіну. З НПЗЗ — уповільнюється виведення цефалексину.
Цефепім	Нефротоксичність відзначалася після одночасного застосування інших цефалоспорицинів з діуретиками, такими як фуросемід. Сумісний з такими парентеральними р-нами: 0,9% р-н натрію хлориду для ін'єкцій; 5 і 10% р-ни глюкози для ін'єкцій; р-н 6М натрію лактату для ін'єкцій, р-н 5% глюкози і 0,9% натрію хлориду для ін'єкцій; р-н Рінгера з лактатом і 5% р-ном глюкози для ін'єкцій. Не вводять одночасно з р-нами метронідазолу, ванкоміцину, гентаміцину, тобраміцину сульфату і нетилміцину сульфату.
Цефіксим	Блокатори каналцевої секреції (алопуринол, пробенецид, діуретики) підвищують його максимальну концентрацію в сироватці крові, що може призвести до симптомів передозування. Саліцилова к-та підвищує

	<p>рівень вільного цефіксиму. З карбамазепіном збільшує концентрацію карбамазепіну в плазмі крові. Нефідипін підвищує біодоступність. Р-ни Бенедикта або Фелінга чи тест-таблетки сульфату міді можуть дати хибно-позитивну реакцію при дослідженні сечі на цукор, але не при застосуванні тестів на основі ферментативних реакцій оксидази глюкози. Може стати причиною хибно-позитивного результату реакції Кумбса. Антациди, які містять магнію чи алюмінію гідроксид, сповільнюють всмоктування цефіксиму. При комбінованому застосуванні з потенційно нефротоксичними речовинами (аміноглікозидами, колістином, поліміксином, віоміцином) або сильнодіючими діуретиками (етакриновою к-тою, фуросемідом) — ризик розвитку ниркової недостатності. Варфарин та антикоагулянти можуть збільшувати протитромбінний час з/без клінічних проявів кровотеч. Може виникати зменшення реадсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивів.</p>
Цефоперазон	<p>При вживанні алкоголю під час лікування і навіть через 5 діб після останнього введення цефоперазону виникала дисульфірамоподібна реакція. Пацієнтам, які потребують р/ос або парентерального штучного годування, уникати вживання р-нів, що містять етанол. Може виникати хибнопозитивна реакція сечі на глюкозу при проведенні тестів з р-ми Бенедикта або Фелінга. Р-ни цефоперазону та аміноглікозидів — фізична несумісність; якщо передбачається проведення їх комбінованого лікування, то це можна зробити шляхом чергування в/в інфузій за умови використання окремої системи для в/в введення; вводити цефоперазон перед аміноглікозидами.</p>
Цефотаксим	<p>З аміноглікозидами та діуретиками — похідними етакринової к-ти та іншими діуретиками (фуросемід) збільшується нефротоксичність. З антикоагулянтами непрямої дії діє синергічно. Несумісний з р-ми інших а/б, їх вводити окремо. Ніфедипін підвищує біодоступність цефотаксиму. Пробенецид блокує канальцеву секрецію цефотаксиму та подовжує його період напіввиведення. Не застосовувати з бактеріостатичними а/б (тетрациклінами, еритроміцином і хлорамфеніколом) — можливий антагоністичний ефект. Може знижувати ефективність пероральних контрацептивів, застосовувати додаткову контрацепцію. З лідокаїном забороняється у випадках: при в/в введенні; дітям віком до 30 міс.; пацієнтам зі встановленою підвищеною чутливістю; пацієнтам з серцевою блокадою; пацієнтам зі тяжкою СН.</p>
Цефпіром	<p>Аміноглікозиди (гентаміцин, амікацин), фторхінолони, ванкоміцин, клавуланова к-та та тазобактам підвищують його антибактеріальну активність. Пробенецид затримує екскрецію та підвищує концентрацію у плазмі цефпірому. З нефротоксичними ЛЗ (аміноглікозидами, глікопептиди: стрептоміцин, неоміцин, гентаміцин, амікацин, ізепаміцин, паромоміцин, бацитрацин, поліміксин В); петльові діуретики: фуросемід, буметанід; імунодепресанти, протитуберкульозні та протипухлинні ЛЗ: циклоспорин, капреоміцин; цисплатин. Не змішувати з іншим а/б в одному шпр. або крапельниці та вводити у р-ні натрію бікарбонату.</p>
Цефподоксим	<p>Зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. Приймати через 2-3 год після застосування ранітидину. Пробенецид знижує виведення. Антагоністи H₂-рецепторів гістаміну і антацидні ЛЗ знижують біодоступність цефподоксиму.</p>

Цефтазидим	Одночасне застосування високих доз з нефротоксичними ЛЗ може негативно впливати на функцію нирок. Хлорамфенікол — антагоніст цефтазидиму. Може призвести до зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. Невеликий вплив на результати аналізу при застосуванні методів відновлення міді (Бенедикта, Фелінга, Клінітест). Менш стабільний у р-ні натрію бікарбонату для ін'єкцій, ніж в інших р-х для в/в ведення, тому він не рекомендується як розчинник. Не змішувати в 1-й інфузійній системі або шприці. Можливе утворення осаду при додаванні до р-ну цефтазидиму ванкоміцин.
Цефтибутен	Може знижувати активність протромбіну, спричиняючи подовження протромбінового часу, особливо у пацієнтів, які раніше були стабілізовані на терапії пероральними антикоагулянтами. Контролювати протромбіновий час у пацієнтів з групи ризику та за необхідності застосовувати вітамін К. Взаємодій з іншими ЛЗ не зафіксовано. Одночасний прийом їжі може затримувати та зменшувати абсорбцію цефтибутену у формі р/os суспензії.
Цефтизоксим	Діуретики знижують кліренс. З аміноглікозидами та поліміксином В збільшується ймовірність ураження нирок та зменшується ефективність цих препаратів. Пробенецид пригнічує екскрецію цефтизоксиму нирками. Можлива псевдопозитивна реакція сечі на глюкозу.
Цефтріаксон	Ні в якому разі не застосовувати з кальцієвмісними р-ми (р-н Рінгера чи Гартмана)! Не призначати їх протягом 48 год. після останнього введення цефтріаксону. Не призначати одночасно чи змішувати з кальцієвмісними р-ми, навіть при застосуванні окремих інфузійних систем. З хлорамфеніколом — антагоністи. Не сумісний з амзакрином, ванкоміцином, флуконазолом та аміноглікозидами. Бактеріостатичні засоби можуть впливати на бактерицидну дію цефалоспоринових. Може зменшувати ефективність гормональних пероральних контрацептивів, застосовувати додаткові (негормональні) методи контрацепції під час лікування та протягом 1 міс. після лікування.
Цефуроксим	Може призвести до зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. ЛЗ, що зменшують кислотність шлункового соку, можуть зменшувати біодоступність цефуроксиму. З пробеницидом збільшує площу під кривою концентрація-час у сироватці крові. Рівень цефуроксиму у сироватці крові зменшується шляхом проведення діалізу. Парентеральні форми не змішувати в одному шприці з аміноглікозидними а/б.
Ципрофлоксацин	Дотримуватись обережності з антиаритмічними препаратами класу Ia або III, може посилювати пролонгацію інтервалу QT. З ЛЗ, що містять пробенецид, підвищення рівня концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові. Метоклопрамід прискорює всмоктування ципрофлоксацину. З теофіліном: підвищення концентрації теофіліну в плазмі крові, розвиток побічних ефектів. З ЛЗ, що містять кофеїн або пентоксифілін (окспентифілін): підвищення концентрації цих ксантинів у сироватці крові. Можливе уповільнення тубулярного транспорту (нирковий метаболізм) метотрексату, що може призводити до підвищення концентрації метотрексату в плазмі крові. Комбіноване застосування дуже високих доз хінолонів (інгібіторів гірази) і деяких НПЗЗ (виключаючи ацетилсаліцилову кислоту) може провокувати судоми. З циклоспорином спостерігалось транзиторне підвищення концентрації сироваткового

	креатиніну. З антагоністом вітаміну К може посилюватися антикоагулянтна дія ципрофлоксацину. З обережністю з силденафілом, ретельно зважуючи ризик і користь. Одночасне застосування з ЛЗ, що містять глібенкламід, може підвищити інтенсивність дії глібенкламиду (гіпоглікемія).
--	--

Примітка:

а/б – антибіотик;

АБЗ – антибактеріальний засіб;

АР – алергічна реакція;

в/в – внутрішньовенне введення;

в/м – внутрішньом'язове введення;

год. – година;

ГКС – глюкокортикостероїди;

ін'єкц – ін'єкція;

інфуз – інфузія;

КС – кортикостероїди;

к-та – кислота;

ЛФ – лужна фосфатаза;

ЛЗ – лікарський засіб;

НПЗЗ – нестероїдні протизапальний засіб;

НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат;

р-н – розчин;

р/ос – внутрішньо, через рот.

10. СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абатуров А.Е. Стартовая антибактериальная терапия внебольничных форм пневмонии у детей / А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, О.Н. Герасименко и др. // Современная педиатрия. — 2011. — № 4 (38). — С. 95-98.
2. Андреева И. В., Беденков А. В., Веселов А. В. и др. Справочник по антимикробной терапии / Справочник врача. – К.: Доктор Медиа, 2009. – 372 с.
3. Антимікробна терапія в отоларингології / О.М. Науменко, А.Г. Задорожня, Ф.Б. Юрочко. – К: Медкнига, 2016. – 104 с.
4. Антипкін Ю. Г., Лапшин В. Ф., Уманець Т. Р. Довідник з дитячої пульмонології та алергології / Науково-методичне видання – К.: Доктор-Медіа, 2012. – 328 с.
5. Антипкін Ю.Г. Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей: Науково-інформаційний посібник / [Ю.Г. Антипкін, Ю.В. Марушко, С.О. Крамарев та співав.] / Приватна друкарня ФО-П Петришин Г.М., 2011. – 496 с.
6. Баранов А.А., Страчунский Л.С. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика // КМАХ. — 2007. — Т. 9, № 3. — С. 200-210.
7. Березняков И.Г. Краткий справочник по эмпирическому использованию антибиотиков с лечебной и профилактической целью. – Киев: Колор Консалтинг. – 2014, - 196 с.
8. ВОЗ, информационный бюллетень [Электронный ресурс] //331. — Ноябрь 2012.— Режим доступа к ресурсу: <http://www.who.int/medcentre/factsheets/fs331/ru/index.html>.
9. Волосовец А.П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии: Монографія. / А.П. Волосовец, С.П. Кривоустов – Х.: Прапор, 2007. – 184с.
10. Высочина И.Л. Внебольничная пневмония у детей / Высочина И.Л., Кривоуша Е.Л., Русакова Е.А. // Здоровье ребенка. — 2014. — № 2(53). — С. 101-105.

11. Геппе Н.А. Рациональная антибактериальная терапия при внебольничной пневмонии у детей / Н.А. Геппе [и др.] // Клиническая и неотложная педиатрия. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 24.
12. Гилберт Д.Н., Моллеринг С.Р., Элиопулос Д.М., Сэнд А.М. Стэнфордский справочник: антимикробная терапия. – М., ЭКСМО. - 2009.- 288 с.
13. Каримджанов И.А. Ступенчатая терапия внебольничной пневмонии у детей / И.А. Каримджанов, Г.Х. Исканова, Н.А. Исраилова // Здоровье ребенка. – 2014. – № 3. – С. 70-73.
14. Катиллов А.В., Дмитриев Д.В., Мазулов А.В. Общие принципы диагностики и терапии внебольничных пневмоний у детей // Современная педиатрия. – 2012. – №7 (47) – С.93-97.
15. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В.Г. Кукеса.- М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2008.- 1056 с.
16. Клинические рекомендации: пульмонология / под ред. А.Г.Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 240 с.
17. Костроміна В.П. Пневмонія у дітей: принципи стартового контрольованого лікування / В.П. Костроміна, В.О. Стриж // Дитячий лікар. – 2010. – № 2. – С. 5-11.
18. Котлуков В.К. Рациональная антибиотикотерапия инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей в амбулаторной практике педиатра / В.К. Котлуков, Л.Г. Кузьменко // Педиатрия. – 2008.– № 6 (87).– С. 110–115.
19. Крайдашенко О.В., Красько М.П., Стець Р.В., Рябоконт О.В., Хмельова А.В., Кремзер О.О., Самура Б.Б. Клінічна фармакологія протиінфекційних лікарських засобів /під загальною редакцією Крайдашенка О.В. / Запоріжжя. –2012. – 329 с.
20. Крамарев С.А. Антибактериальная терапия ОРИ у детей // Здоров'я України. — 2014. — № 2(29). — С. 52.
21. Крамний І. О., Чурилін, Р. Ю. Бортний М. О., Вороньжев І. О. Рентгенологічна характеристика пневмоній у дітей // «Радіологічний вісник», Інформаційно-аналітичний бюлетень 2 (35). – 2010. – С. 18-25.
22. Майданник В.Г. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування позалікарняної пневмонії у дітей з позиції доказової медицини / В.Г. Майданник, Є.О. Ємчинська // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 55-82.
23. Марушко Ю.В., Крамарьов С.О., Шеф Г.Г., Уманець Т.Р., Марушко Т.В. Захворювання органів дихання у дітей. Невідкладні стани в дитячій пульмонології: Навчальний посібник (Видання друге, доповнене). – Харків: Планета-Принт, 2013. – 212 с.
24. Марушко Ю.В., Шеф Г.Г. Пневмонія (1 частина) // Дитячий лікар. – 2016. - № 1 (46). – С. 5-25.
25. Марушко Ю.В., Шеф Г.Г. Пневмонія (2 частина) // Дитячий лікар. – 2016. - № 2 (47). – С. 5-19.
26. Марушко Ю.В., Шеф Г.Г., Марушко Є.Ю. Терапія захворювань органів дихання в практиці лікаря педиатра. Навчальний посібник. – Київ-Хмельницький: Приватна друкарня ФО-П Сторожук О.В., 2015. – 154 с.
27. Маханьова Л.Г. Частота виділення мікроорганізмів з біологічних матеріалів та порівняльний аналіз їх антибіотикограм / Л.Г. Маханьова, В.Л. Тиндикевич, В.Ф. Марченко //Современная педиатрия. – 2010.– № 1 (29). – С. 52–56.
28. Педиатрія : національний підручник : у 2 т. / За ред. Професора В. В. Бережного. – К, 2013. – 1040 с.
29. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19 липня 2005 року N 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції

- про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень. Додаток 2: Взаємодія медикаменту з іншими ЛЗ».
30. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичний посібник). Фещенко Ю.І., Голубовська О.А., Гончаров К.А. і ін. – Київ. – 2012. – 123 с.
 31. Педіатрія. Підручник, друге видання / за ред. О.В.Тяжкої. – Вінниця: Нова книга, 2008. – 1096 с.
 32. Пневмонія у дітей: клінічні варіанти перебігу, діагностика та лікування / Майданник В.Г., Сміян О.І. та ін. Вид-во СумДУ, 2009. – 156 с.
 33. Поляк М.С. Основы антибиотикотерапии. — Санкт-Петербург, НИЦФ, 2003 г. — 32 с.
 34. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. и др. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
 35. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике (Практические рекомендации) / под ред. А.А.Баранова и Л.С.Страчунского // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер., 2007.- № 3.- С. 200 – 210.
 36. Притула Л. Н., Винниченко Л. Б. Пульмонологія: Навчальний посібник. – Суми: Вид-во СумДУ, 2009. – 195 с.
 37. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія». Наказ МОЗ України від 13.01.2005 № 18 «Протокол лікування дітей з пневмонією». Режим доступа: http://pediatr.zt.ua/protokoli/nadannuamedichnoi_dnistyu_dityacha_pulmonologiya_n18_vid_13012005
 38. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей / В.П.Яковлев, С.В.Яковлев и др.- М.: Литтерра. – 2003. – 1008 с.
 39. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний / под ред. А.А.Баранова, Н.Н.Володина, Г.А.Самсыгиной. – М.: Литера. – 2007. – Т. 1-2.
 40. Резолюция участников круглого стола по рациональной антимикробной терапии распространенных заболеваний детского возраста 24 февраля 2010 г. (г. Киев) / Дитячий лікар. – 2010. – №2. – С. 13-15.
 41. Спичак Т.В. Критерии диагностики и соответствие лечения внебольничных пневмоний у детей современным стандартам / Т.В. Спичак, С.С. Ким, Л.К. Катосова // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – Т. 2, № 6. – С. 31-34.
 42. Справочник по инфекционным болезням у детей / Под общей редакцией проф. И.В. Богдельникова и проф. А.В. Кубышника. Издание 7-е, дополненное и переработанное. – Симферополь: Н.Оріанда, 2010. – 304с.
 43. Сучасні антибіотики та принципи раціональної антибіотикотерапії [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: [ttp:// www.infect.druzi.biz](http://www.infect.druzi.biz).
 44. Таточенко В. К. Пневмония у детей: диагностика и лечение / Таточенко В. К. // Лечащий врач. – 2008. – №8.
 45. Таточенко В.К., Самсыгина Г.А., Синопальников А.И., Учайкин В.Ф. Пневмония (Клинические рекомендации) // Педиатрическая фармакология, 2006. – № 4. – С. 22-31.
 46. Юлиш Е.И. Антибиотикотерапия при острых бактериальных поражениях респираторного тракта у детей в амбулаторной практике / Е.И. Юлиш, О.Е. Чернышева, Б.И. Кривушев, И.В. Балычевцева, С.Г. Гадецкая // Здоровье ребенка. — № 5(48). — 2013. — С. 107-110.
 47. Яковлева О.О. Тактика вибору антибіотиків: навч. посіб. / О.О. Яковлева, С.А. Іванова, І.Ф. Семененко та ін.; за ред. проф. О.О. Яковлевої – Вид. 3-тє. – Вінниця: Нова книга, 2012. – 224 с.
 48. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Краткий справочник по антимикробной химиотерапии- М., 2002. – 127 с.

49. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial / T. Hazir [et al.] // *Lancet*. – 2008. – № 371. – Pp. 49-56.
50. Asada M. Macrolide antibiotics inhibit respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells / Asada M., Yoshida M., Suzuki T. // *Journal Elsevier*. — 2009. — Vol. 83. — P. 191-200. — Doi:10.1016/j.antiviral.2009.05.003.
51. Bradley J.S. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America / J.S. Bradley, C.L. Byington, S.Samir, S.S. Shah // *Clinical Infectious Diseases*. – 2011. – № 53. – Pp. 617–630.
52. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 [Электронный ресурс] / British Thoracic Society. – 2011. – Режим доступа: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/pneumonia/paediatric-pneumonia/bts-guidelines-for-the-management-of-community-acquired-pneumonia-in-children-update-2011/> (25.09.2016). – Назва з екрану.
53. Bush A. Growing up with lung disease: the lung in transition to adult life / A. Bush, R.-H. Carlsen, M.S. Zach // *ERSM*. – 2002. – P. 189-213.
54. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidencebased care guideline. Community acquired pneumonia in children 60 days through 17 years of age [Электронный ресурс] / Cincinnati Children's Hospital Medical Center. – 2012. – <http://www.cincinnatichildrens.org/service/j/andersoncenter/evidence-based-care/community-acquired-pneumonia> (25.09.2016). – Назва з екрану.
55. Clark J., Coote N. и др. // *Thorax*. — 2011. — № 66(Suppl. 2). — ii1-23. — Doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200598.
56. Feshchenko Y., Dzyublik F., Pertseva T. et al. Antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*
57. from Ukraine: Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR)2011–2013. Poster presentation (P-1589) 24th ECCMID. — Barselona, Spain, 2014. — PMID: 25823339.
58. Geelen S. Induction of procoagulant activity on human endothelial cells by *Streptococcus pneumoniae* / S. Geelen, C. Bhattacharyya, E. Tuomanen // *Infection and Immunity*. – 1992. – № 60. – Pp. 4179-4183.
59. Gielen V. Azithromycin induces antiviral responses in bronchial epithelial cells / Gielen V., Johnston S., Edwards M. // *European*
60. Goldsobel A. B. Cough in the Pediatric Population / A. B. Goldsobel, B. E. Chipps // *The Journal of Pediatrics*. – 2010. - Vol. 156, No. 3. – P. 352-358.
61. Harris M., Clark J., Coote N. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 // *Thorax*. - 2011. - Vol. 66, suppl. 2. - P. 23.
62. Harumi S. // *Auris Nasus Larynx*. — 2015. — Режим доступа доресурсу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2015.08.014>.
63. Infections in long-term care populations in the United States / Dwyer L.L., Harris-Kojetin L.D., Valverde R.H. et al. // *J. Am. Geriatr*.
64. interrelationships and dosage regimen // *J.Chemother.*- 1999.- Vol. 11.-№ 1.- P. 11 -27.
65. Kimberly S.S. Community acquired pneumonia in children / S.S. Kimberly, L.H. Burton, M.G. Christa // *American Family Physician*. – 2012. – № 86. – Pp. 661-667.
66. Kliegman: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18th ed. – 2007.
67. Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? // *Pediatrics International*. – 2004. – № 46. – P. 545-550.

68. Long Sarah S. Variability in care for children hospitalized for pneumonia: no excuses this time / Long Sarah S. // *The Journal of*
69. MacLeon C.M. Macrolides in New Millenium.- Crete, 1998.- P. 34 – 35.
70. *pediatrics*. — 2014. — № 165(3). — P. 427-429. — Doi: 10.1016/j.jpeds.2014.07.015.
71. Periti P., Mazzei T. Clarithromycin : pharmacokinetic and pharmacodynamic
72. Prevalence and Clinical Significance of Fever, in Acute Exacerbation of cro nic Obstructive Pulmonari Disease / D. Leiberman [et al.] // *Europ.J. Clin. Microbiol. Infect.* – 2003. – № 22. – P. 75-85.
73. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27h ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.- 2006.- 992 p.
74. *Respiratory Journal*. — 2010. — Vol. 36. — P. 646-654. — Doi:10.1183/09031936.00095809.
75. Sanjeev K. Swami. Comparison of hospital-wide and age and location — stratified antibiograms of S.aureus, E.coli, and S.pneumoniae:age- and location-stratified antibiograms [Электронный ресурс] / Sanjeev K. Swami, Ritu Banerjee // *Springerplus* 2:63. — 2013. — Режим доступа до ресурсу: <http://www.springerplus.com/content/2/1/63>.Doi: 10.1186/2193-1801-2-63.
76. Shimizu T. Past, present and future of macrolide therapy forchronic rhinosinusitis in Japan [Электронный ресурс] / Shimizu T.,
77. Shulman S.T. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcalpharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America / S.T. Shulman, A.L. Bisno, H.W. Clegg // *Clin Infect Dis.* – 2012. - 55 (10). – P. e86-102.
78. *Soc.* — 2013. — № 3. — P. 342-9. — PMID: 23496650.
79. Systematic review on antibiotic therapy for pneumonia in childrenbetween 2 and 59 months of age / Z.S. Lassi, J.K. Das, S.W. Haider et al. // *Arch. Dis. Child.* — 2014. — № 99. — P. 687-693.
80. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America / Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 53, № 7. — P. 25-76. — Doi: 10.1093/cid/cir531.