МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

К.А. ПОСОХОВА
О.П. ВІКТОРОВ

АНТИБІОТИКИ

(ВЛАСТИВОСТІ, ЗАСТОСУВАННЯ, ВЗАЄМОДІЯ)

Рекомендовано
Центральним методичним кабінетом
з вищої медичної освіти МОЗ України
як навчальний посібник для студентів
ВМНЗ III-IV рівнів акредитації

Тернопіль
ТДМУ
"Укрмедкнига"
2005

ББК 52.818.1я73
П 62
УДК 615.33(075.8)

Рецензенти:

Чекман І.С. – чл.-кор. АМН та НАН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології з курсом клінічної фармакології НМУ ім. О.О. Богомольця

Пішак В.П. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медичної біології і генетики Буковинської державної медичної академії

Заморський І.І. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології Буковинської державної медичної академії

Климнюк С.І. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського

Посохова К.А., Вікторов О.П.

П 62 Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навчальний посібник. – Тернопіль : ТДМУ, 2005. – 296 с.

ISBN 966-673-056-1

У навчальному посібнику наведено сучасні дані про механізми та спектри дії, особливості фармакокінетики, застосування, побічні ефекти основних груп антибіотиків. Подано інформацію про антибактеріальне лікування позалікарняної та нозокоміальної пневмоній, ускладнених інтраабдомінальних інфекцій, септичних станів, бактеріального ендокардиту та менінгіту. Включено відомості щодо профілактики інфекційних ускладнень у хірургічній практиці. Зміст представлених додатків охоплює найважливіші питання, які постають перед лікарем під час застосування антибіотиків. Особливу увагу приділено проблемі синергізму та антагонізму антибіотиків, їх взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації, лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, лікарів усіх спеціальностей.

ББК 52.818.1я73
УДК 615.33(075.8)

ISBN 966-673-056-1 © К.А. Посохова, О.П. Вікторов, 2005.

Передмова

Антибіотики ... Довший час з цим словом і лікарі і їх пацієнти пов'язували сподівання на швидке й ефективне одужання від більшості захворювань, спричинених мікроорганізмами. Таке оптимістичне ставлення до антибіотиків грунтувалося на багаторічному успішному їх застосуванні у всіх сферах медичної практики. Відтоді, як у 1928 році шотландський мікробіолог Александер Флемінг відкрив перший антибіотик пеніцилін, а у 40-х роках його почали використовувати у клініці, справді розпочалася нова ера в історії медицини. Численні бактеріальні інфекції, які до того викликали епідемії з високим рівнем смертності, почали ефективно лікувати. Висловлюється навіть точка зору, що швидке зростання населення планети у XX столітті зв'язане з різким зниженням смертності внаслідок застосування антибіотиків. Відомості про зменшення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів, про появу полірезистентних штамів більшість людства не насторожували. Тим більше, що з року в рік з'являлися нові засоби цієї групи ліків, які знову доводили перевагу людського інтелекту над природною, блискавичною і невблаганною, хоча й сліпою, здатністю мікроорганізмів змінювати свої властивості з метою виживання.

Наприкінці XX століття стало зрозумілим, що перемогу у боротьбі із патогенними мікроорганізмами людство не тільки не здобуло, але у багатьох випадках катастрофічно здало свої позиції. Щороку від інфекційних захворювань у світі гине до 17 млн чоловік, у тому числі 9 млн дітей. За останні 30 років відкрито 38 нових інфекційних захворювань, з них 9 – бактеріального походження, 6 – викликаються найпростішими. Змінилися погляди на етіологію деяких давно відомих хвороб. Зокрема, доведено роль мікроорганізмів у розвитку виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, атеросклерозу, хвороби Крона, деяких психічних захворювань. Загрозливого для життя значення набуло явище множинної стійкості мікроорганізмів до антибіотиків. На сьогоднішній день щорічні витрати на лікування захворювань, викликаних антибіотикорезистентними бактеріями, лише у США становлять 4 млрд доларів.

Стосовно наслідків і шляхів подолання цієї проблеми існують різні погляди. Одні вчені стверджують, що антибактеріальна терапія в її

сучасному вигляді не має майбутнього. Адже найновіші антибіотики, на створення і впровадження яких у клініку витрачається 8-10 років та десятки мільйонів доларів, через декілька років їх застосування прогресивно втрачають свою активність. Більш оптимістично налаштовані інші науковці, які, хоча й погоджуються з тим, що формування антибіотикорезистентності є надзвичайно несприятливим фактором для людської популяції в цілому, все ж пропонують шукати адекватні шляхи протидії цьому явищу. Зокрема, наголошують на необхідності на державному рівні усвідомити важливість даної проблеми, налагодити збір якісної інформації про поширення резистентності, розробляти і реалізовувати програми, спрямовані на боротьбу з нею. Важливою є також просвітня діяльність, що включає популяризацію серед широкого загалу лікарів останніх відомостей про раціональне застосування антибіотиків, профілактику використання пацієнтами цих потужних агентів з метою самолікування тощо.

На сьогодні вже зрозуміло, що лише комплексний підхід до вирішення всіх проблем створення і застосування антибіотиків дозволить якщо не покращити ситуацію, то хоча б якомога далі відтягнути момент, коли у боротьбі з інфекційними агентами можна буде розраховувати лише на природну резистентність макроорганізму, яка, на жаль, з року в рік внаслідок комплексу причин прогресивно знижується.

Застосування антибіотиків у клінічних умовах вже давно потребує глибоких знань спектрів їх дії з урахуванням сучасних тенденцій розвитку резистентності мікроорганізмів, особливостей фармакокінетики, негативних побічних реакцій та ускладнень, правил вибору необхідних препаратів у конкретній ситуації. Раціональне призначення антибіотиків у наш час неможливе без постійного і наполегливого ознайомлення лікаря з усіма новинками, що з'являються у цій сфері. А регулярний вихід літератури, що узагальнює подібну інформацію з позицій доказової медицини, є нагальною необхідністю сьогодення.

Автори

УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

АБТ – антибактеріальна терапія
АГ – аміноглікозиди
БД – біодоступність
БП – бензилпеніцилін
ВАП – вентилятор-асоційована пневмонія
в/в – внутрішньовенно
в/м – внутрішньом'язово
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВІТ – відділення інтенсивної терапії
ГАМК – гама-аміномасляна кислота
гр (+) – грампозитивний
гр (-) – грамнегативний
ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр
ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції
МІК (МПК) – мінімальна інгібуюча (пригнічуюча) концентрація
НКП – нозокоміальна пневмонія
ОД – одиниці дії
ПАЕ – постантибіотичний ефект
ПЗБ – пеніцилінозв'язуючі білки
ПЛП – позалікарняна пневмонія
ПІУ – післяопераційні інфекційні ускладнення
п/о – перорально
СН – серцева недостатність
СНІД – синдром набутого імунодефіциту
$T_{1/2}$ – період напіввиведення
ФХ – фторхінолони
ХНН – хронічна ниркова недостатність
Ц – цефалоспорини
Ц I-IV – цефалоспорини I-IV генерацій
ЦД – цукровий діабет
ЦНС – центральна нервова система
ШВЛ – штучна вентиляція легень
ШСД – широкий спектр дії
FDA – управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США

MRS – метицилінорезистентні штами стафілококів
MRCNS – метицилінорезистентні коагулазонегативні штами стафілококів
spp. – родина
СТК – середня терапевтична концентрація
ЛЗ – лікарські засоби
АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
ПАБК – парааміно бензойна кислота

Антибіотики (грецьк. anti – проти, bios – життя) – це хіміотерапевтичні засоби, що утворюються мікроорганізмами або отримані з інших природних джерел, а також їх похідні та синтетичні аналоги, що мають здатність вибірково пригнічувати в організмі хворого збудників інфекційних захворювань та пухлинні клітини.

До препаратів, що використовуються в лікарській практиці, ставляться певні вимоги. Вони повинні проявляти високу вибірковість антимікробного ефекту в дозах, нетоксичних для організму, забезпечувати ефективні антибактеріальні концентрації в рідинах і тканинах протягом тривалого часу. Збудники захворювань повинні бути чутливими до антибактеріальних препаратів, під час застосування яких не повинна швидко розвиватися резистентність мікроорганізмів. Засоби повинні бути зручними для застосування.

ПРИНЦИПИ РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

І. Наявність обрунтованих показань до призначення антибіотика.

Ретельний підбір пацієнтів, які дійсно потребують антибактеріальної терапії, особливо важливий в амбулаторній практиці при інфекційних процесах, які часто зустрічаються. Зокрема, при гострих респіраторних вірусних інфекціях антибактеріальні антибіотики, які не впливають на віруси, хворим не показані. Вони застосовуються при виникненні бактерійних ускладнень або ж для їх профілактики при хронічних процесах (наприклад, при хронічному бронхіті), коли є значний ризик їх загострення на фоні пригнічення активності імунної системи вірусними агентами. Невиправдано часто антибіотики застосовують для лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів у дітей. При цьому лікар виходить із помилкової точки зору, що слизово-гнійні виділення з носа є незаперечною ознакою бактерійної інфекції. Не потрібне призначення антибіотиків у багатьох випадках при запаленні

середнього вуха. Визнана помилковою тривала терапія тетрациклінами або макролідами пацієнтів із вугрями.

Селективна деконтамінація шлунково-кишкового тракту, яка набула поширення в пацієнтів відділень інтенсивної терапії, як свідчать результати останніх досліджень, не тільки не покращує результатів лікування, але призводить до поширення антибіотикорезистентних грампозитивних мікроорганізмів. Тому її необхідно використовувати лише за строгими показаннями.

Надто широко використовують антибіотики і для профілактики інфекцій у хірургії. Зокрема, у США за останні 15 років призначення їх з цією метою у 40-75 % випадків було необгрунтованим. На сьогодні помилковою вважається антибіотикопрофілактика у таких випадках: при проведенні УЗД-контрольованої трансректальної біопсії простати, при проведенні ендоскопічної ретроградної холецистопанкреатографії, для попередження менінгіту при переломах основи черепа, за наявності постійного катетера сечового міхура в дітей, при неускладнених ранах, при передчасних пологах, при лікуванні дітей з інфекціями верхніх дихальних шляхів, при лікуванні гострих бронхітів у дорослих без супровідної патології.

При хронічних гнійних процесах (хронічному абсцесі, остеомієліті, емпіємі тощо) призначення антибіотиків переслідує мету попередження поширення інфекції внаслідок руйнування тканинних бар'єрів при хірургічних методах санації гнійного вогнища.

При деяких гострих інфекціях у разі їх легкого перебігу (наприклад, при гастроентериті) віддають перевагу симптоматичному лікуванню, тому що призначення антибіотиків може сприяти формуванню носійства.

II. Вибір найбільш активного і найменш токсичного препарату та своєчасність його призначення хворому.

Препарати, що є найефективнішими 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.

Список антибіотиків, які є препаратами першого вибору й альтернативними для різних видів мікроорганізмів, що викликають інфекційні процеси, представлений у додатку 2.

Перед початком лікування, до першого введення антибіотика, необхідно взяти матеріал для бактеріологічного дослідження (кров, екскрети та ін.) – провести визначення збудника та його чутливості до антибактеріальних агентів (антибіотикограма). Якщо забір матеріалу здійснено навіть після одного введення антибіотика або іншого антибактеріального засобу, справжнього збудника визначити часто не вдається.

При деяких інфекціях вибір антибактеріального засобу повністю грунтується на клінічному діагнозі. Це можливо тоді, коли мікроорганізм, що викликає захворювання, є типовим для даної патології: при крупозній пневмонії в осіб молодого віку – це найчастіше пневмокок; при скарлатині, бешиховому запаленні – гемолітичні стрептококи та ін.

Особливо важливою і відповідальною є емпірична терапія інфекцій з тяжким перебігом, коли неможливо відкласти початок призначення антибіотика до отримання результатів антибіотикограми. При цьому антибіотик обирають, грунтуючись на найчастішій етіології інфекцій різної локалізації (додаток 1) і на узагальнених даних щодо чутливості збудників інфекційних захворювань до антибактеріальних препаратів (додаток 2). Найкращі результати лікування дає тоді, коли одночасно враховують дані з етіологічної структури захворювань та резистентності мікроорганізмів у даному регіоні, ще оптимальніше – у конкретному лікувальному закладі. Надзвичайно важливою є оцінка цих факторів у терапії госпітальних інфекцій. Водночас, все необхідне для бактеріологічного аналізу (кров, гній, сечу, харкотиння, ліквор) беруть до першого введення лікарського засобу. За необхідності, після отримання результатів антибіотикограми, у випадку, коли протягом 3 днів попередньо призначений препарат не дає лікувального ефекту, його замінюють більш ефективним.

При емпіричній терапії тяжких інфекцій надзвичайно важливе значення має своєчасність призначення антибіотиків. Найоптимальнішим вважається варіант, при якому перше введення антибактеріального засобу проводиться вже у приймальному відділенні, одразу після встановлення діагнозу. Така тактика дозволяє істотно зменшити відсоток смертності. Добрі результати вдається отримати й у випадку, коли антибактеріальна терапія розпочинається у перші 8 год після госпіталізації хворого.

Хірургічна антибіотикопрофілактика повинна здійснюватись не раніше ніж за 2 год до початку операції, найкраще – приблизно за 30 хв до розрізу, під час ввідного наркозу.

III. Введення оптимальних доз препарату з оптимальною частотою та врахуванням тяжкості інфекційного процесу.

Чутливість бактерій до антибіотиків у процесі мікробіологічного дослідження визначається МІК, що виражається у мг/л (або ОД/л) і є тією кількістю антибіотика, яка in vitro викликає гальмування росту 90 % штамів збудника.

Як правило, для отримання оптимальної лікувальної дії середня терапевтична концентрація (СТК) антибіотика в крові повинна перевищувати МІК у 3-4 рази. Але у хворих з імунодефіцитом, при важкодоступних вогнищах інфекції (абсцеси, менінгіт) антибіотики необхідно використовувати у дозах, які набагато перевищують МІК.

Якщо дози підібрані неправильно, не створюється СТК препарату в тканинах. Це може зумовити неефективність лікування та формування резистентності мікроорганізмів до препарату. Переривчастий спосіб застосування антибіотиків (певна кількість прийомів на добу) традиційно вважається більш доцільним, ніж їх безперервна інфузія. Кратність введення препарату залежить від часу, протягом якого зберігається його СТК у тканинах (крові, ліквор, інших рідинах і тканинах, де локалізована інфекція). Період напіввиведення антибіотика з організму може бути лише умовним орієнтиром для визначення проміжків часу між його введенням. Разом з тим, визначаючи кратність введення антибактеріальних препаратів, необхідно враховувати механізм їх дії, наявність постантибіотичного ефекту, деякі особливості й умови для оптимального прояву їх антибактеріальної активності.

Звичайно антибактеріальні препарати використовують у дозах, які створюють у тканинах макроорганізму концентрацію, яка перевищує МІК (МПК) для збудника, що викликав захворювання. Разом з тим, багато антибіотиків здатні зберігати свою антимікробну активність в концентраціях, які нижчі, ніж МПК (суб-МПК ефект). Крім того, після виведення антибіотика з організму життєдіяльність (ріст та розмноження) мікроорганізмів може поновлюватись не одразу, а через певний проміжок часу, що отримало назву **постантибіотичного ефекту**. Наявність в антибіотика постантибіотичного ефекту дозволяє зменшити кратність його застосування протягом доби.

Останнім часом прийнятий розподіл антибіотиків на **дозозалежні** та **часозалежні** (табл. 1). До перших належать аміноглікозиди, фторхінолони, метронідазол, амфотерицин В, до других – бета-лактами, глікопептиди, макроліди, лінкозаміди.

Таблиця 1. **Дозо- та часозалежні антибіотики**
(И.Г. Березняков, 2002)

Дозозалежні антибіотики	Часозалежні антибіотики
Аміноглікозиди	Бета-лактами
„Нові" макроліди (азитроміцин, кларитроміцин)	Еритроміцин та інші "старі" макроліди
Фторхінолони	Глікопептиди
Амфотерицин В	Кліндаміцин
Метронідазол	
Кетоліди (телітроміцин)	
Стрептограміни (хінупристин/дальфопристин)	

Антибактеріальний ефект дозозалежних препаратів прямо залежить від їх концентрації в інфекційному вогнищі. Відповідно найвищу ефективність вони проявляють у високих дозах, які близькі до токсичних. Тому для засобів із дозозалежним ефектом, зокрема аміноглікозидів, більш доцільним є їх одноразове введення у високій дозі (на початку лікування – 6-7 мг/кг, з наступною корекцією після повторних визначень концентрації пре-

паратів у крові). Ефективність часозалежних антибіотиків найбільше визначається тим проміжком часу, протягом якого концентрація препарату в крові перевищує МІК для даного збудника. Причому для найкращої реалізації антибактеріальної дії необхідно, щоб це перевищення зберігалося не менше 40 % інтервалу часу, який проходить між окремими введеннями антибіотика. Саме тому при застосуванні часозалежних препаратів так важливо вводити їх з певною визначеною кратністю протягом доби або ж, у деяких випадках, шляхом внутрішньовенної краплинної інфузії. Враховуючи залежність дії бета-лактамних антибіотиків від часу, їх нерідко вводять методом постійної інфузії.

IV. Вибір оптимального способу введення препарату з урахуванням тяжкості та локалізації інфекційного процесу й особливостей фармакокінетики даного антибіотика.

Парентеральний шлях введення антибіотиків при емпіричній терапії використовують у тяжкохворих пацієнтів з порушенням функції шлунково-кишкового тракту. Таким способом вводять також препарати, що мають низьку біодоступність при прийманні всередину.

У новонароджених при будь-якій локалізації процесу антибіотики призначають переважно внутрішньовенно або внутрішньом'язово; пероральне, ректальне або підшкірне введення в дітей менш ефективне.

При лікуванні неускладнених пневмоній антибіотики доцільно використовувати перорально, внутрішньом'язово або внутрішньовенно, при наявності деструкції легень, абсцесів – шляхом ендобронхіального введення.

У наш час набула поширення **ступенева (етапна) терапія** антибіотиками: внутрішньовенне їх введення на початку лікування з наступним, після стабілізації стану хворого, переходом на їх пероральне приймання. Для ступеневої терапії використовують препарати, які існують у лікарських формах для парентерального та перорального застосування (табл. 2).

При неускладнених інфекційних діареях антибактеріальні засоби призначають перорально, при проникненні збудника з просвіту кишечника в його стінку, тим більше в системний кровотік, – парентерально.

Таблиця 2. **Препарати, які можна використовувати для ступеневої терапії**

Препарат	Фармакологічна група	Біодоступність при пероральному веденні (%)	Період напіввиведення (год)
Амоксицилін	Амінопеніциліни	75-90	1-1,5
Цефрадин	Цефалоспорини I	90	1,3
Кларитроміцин	Макроліди	50-55	5-6
Еритроміцин	Макроліди	35-45	1-1,5
Спіраміцин	Макроліди	65-80	6-8
Азитроміцин	Азаліди	37	20-40
Ципрофлоксацин	Фторхінолони	70-80	4
Левофлоксацин	Фторхінолони	98	5-7
Офлоксацин	Фторхінолони	98	5-7
Ко-тримоксазол	Сульфаніламіди	85-100	9-12
Доксициклін	Тетрацикліни	90-100	18-22
Кліндаміцин	Лінкозаміди	90	1,5-3,5
Фосфоміцин	Фосфонати	60	2,2
Фузидієва кислота	Стероїдні антибіотики	90	16
Хлорамфенікол	Хлорамфеніколи	80	1,5-3,5
Метронідазол	Антианаеробні	95	8
Флуконазол	Протигрибкові	90-100	30

При лікуванні менінгітів, енцефалітів внутрішньовенно вводять препарати, що добре проникають через гематоенцефалічний бар'єр, у деяких випадках – безпосередньо в шлуночки мозку (нейрохірургічне втручання).

При деяких інфекціях враховують вплив pH тканин та рідин на прояв активності антибіотиків (табл. 3), зокрема при інфекціях сечовивідних шляхів необхідно враховувати pH сечі.

Пеніциліни ефективні при pH 5,0-6,5, макроліди та аміноглікозиди – при pH 7,5-8,5.

При шкірних інфекціях антибіотики використовують місцево, при локалізації процесу в підшкірній клітковині, м'яких тканинах їх вводять у вену або в м'яз.

У разі глибоких тканинних інфільтратів, пневмоній, інфекцій сечовивідних шляхів для введення антибіотиків іноді користу-

Таблиця 3. **Вплив pH на активність антибіотиків**
(И.Г. Березняков, 2002)

Антибіотики	Активність при pH		
	< 5	6	7
Бета-лактами	–	++	+++
Аміноглікозиди	–	+	+++
Хлорамфенікол	–	+	+++
Тетрацикліни	+	+++	++
Рифампіцин	+++	++	++
Еритроміцин	–	+	+++
Фторхінолони	–	+	+++

ються методом електрофорезу: з негативного полюса проникає ампіцилін, ампіокс, оксацилін, пеніцилін, метицилін, диклоксацилін, карбеніцилін, еритроміцин; із позитивного – гентаміцин, тобраміцин, сизоміцин, канаміцин, неоміцин, лінкоміцин, кліндаміцин, поліміксин В.

V. Встановлення тривалості курсу антибіотикотерапії.

Тривалість лікування залежить від виду збудника, вибраного протимікробного препарату, локалізації інфекційного процесу, стану захисних сил організму і в середньому коливається від 5-7 до 14-21 дня. Вважається, що лікування препаратом проводиться до одужання хворого і ще приблизно протягом 3 днів після цього для профілактики рецидиву захворювання. При тифоїдних захворюваннях, інфекційному ендокардиті, туберкульозі лікування триває значно довше, так як вони можуть рецидивувати через значний проміжок часу після клінічного одужання. Одноразове введення антибіотика з метою профілактики при більшості хірургічних втручань є цілком достатнім. Пересічна тривалість курсів антибактеріального лікування при різних інфекційних процесах наведена у додатку 8.

VI. Контроль за виліковуванням.

При деяких інфекціях (наприклад, сечовивідних шляхів, туберкульозному процесі тощо) після проведеного курсу лікування необхідно проводити бактеріологічний контроль санації організму (його звільнення від збудника).

VII. Моніторинг і профілактика негативних побічних реакцій і ускладнень.

VIII. Вирішення питання про доцільність комбінованої антибіотикотерапії з урахуванням явищ синергізму та антагонізму між препаратами.

Максимально об'єктивізувати результати бактеріологічного дослідження допомагають сучасні методи забору біологічного матеріалу. Але навіть при їх застосуванні у 30-50 % випадків не вдається ідентифікувати причинний мікроорганізм. Крім того, рутинні мікробіологічні дослідження не дають можливості визначати більшість збудників, які є актуальними в наш час.

Тому значного поширення в Україні й за кордоном отримала емпірична антибактеріальна терапія.

Сучасна класифікація хіміотерапевтичних препаратів, яка враховує особливості хімічної будови, механізму та спектра дії, включає такі групи цих засобів:

Антибіотики

I. Бета-лактамні антибіотики:

А. Пеніциліни.

Б. Інгібітори бета-лактамаз і комбіновані препарати, до складу яких вони входять.

В. Цефалоспорини.

Г. Монобактами.

Д. Тієнаміцини (карбапенеми).

II. Макроліди, азаліди, стрептограміни, пристинаміцини.

III. Лінкозаміди.

IV. Тетрацикліни.

V. Аміноглікозиди.

VI. Хлорамфеніколи.

VII. Глікопептиди.

VIII. Циклічні поліпептиди (поліміксини).

IX. Фторхінолони.

X. Інші антибіотики.

XI. Протипухлинні антибіотики.

Нітроімідазоли

Нітрофурани

Сульфаніламіди

Диамінопіримідини

Антимікобактеріальні препарати
Протигрибкові препарати
Противірусні препарати

У даному посібнику ми обмежимося розглядом антибактеріальних антибіотиків (I-X групи вищевказаних препаратів).

Бета-лактамні антибіотики (бета-лактами) – найбільша група антимікробних препаратів, які об'єднує наявність в їх хімічній структурі бета-лактамного кільця, яке відповідальне за антимікробну активність. При руйнуванні бета-лактамного кільця антимікробна дія зникає. Залежно від будови другої частини біциклічного кільця бета-лактами поділяються на пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми і монобактами (рис. 1).

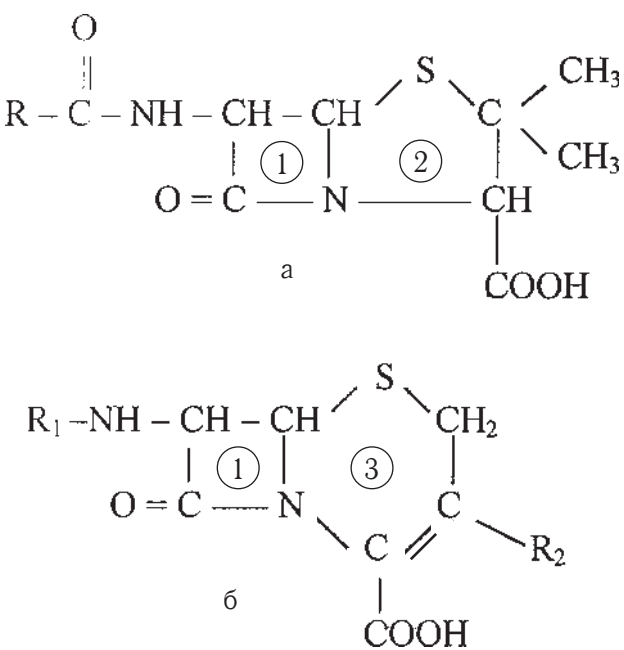

Рис. 1. **Хімічна структура пеніцилінів** (а) **і цефалоспоринів** (б)
1 – бета-лактамне кільце; 2 – тіазолідинове кільце; 3 – дигідротіазинове кільце.

ПЕНІЦИЛІНИ

Залежно від методу отримання та спектра протимікробної дії препарати пеніцилінів можна поділити на такі 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 – ізоксазоліл-пеніциліни (оксацилін, клоксацилін, диклоксацилін, флуклоксацилін, нафцилін, метицилін);

2) розширеного спектра – амінопеніциліни (ампіцилін та його похідні – амоксицилін, пів-, бак-, талампіцилін та ін.);

3) антипсевдомонадні – карбоксипеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін);

4) антипсевдомонадні – уреїдопеніциліни (азлоцилін, мезлоцилін, піперацилін, кариндацилін, апалцилін, сульбеніцилін, карфецилін);

5) амідинопеніциліни (мецилінам – амідиноцилін та його похідні);

6) комбіновані з інгібіторами бета-лактамаз – "захищені" пеніциліни (амоксицилін / клавуланат, ампіцилін / сульбактам, тикарцилін / клавуланат, піперацилін / тазобактам).

Механізм дії. В основі антимікробної дії всіх бета-лактамних антибіотиків та пеніцилінів зокрема лежить здатність утворювати комплекси з ферментами транс- та карбоксипептидазами (вони отримали назву пеніцилінзв'язуючих білків – ПЗБ), які здійснюють один з етапів синтезу пептидоглікану – основного компонента клітинної стінки грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Порушення її синтезу призводить до того, що мембрана бактерій неспроможна протистояти осмотичному градієнту між внутрішньоклітинним і зовнішнім середовищами, внаслідок чого бактерії набухають і руйнуються. Таким чином, бета-лактамні антибіотики проявляють свою бактерицидну дію на мікроорганізми, які розмножуються, оскільки саме в них відбувається побудова нових клітинних стінок. Активність бета-лактамних антибіотиків визначається такими факторами: ступенем

спорідненості (афінності) до ПЗБ різного типу; здатністю проникати через зовнішні структури мікроорганізмів і всередину клітин макроорганізму; стійкістю до гідролізу бета-лактамазами. Капсула та пептидоглікан грампозитивних мікроорганізмів не перешкоджають проникненню бета-лактамних антибіотиків до ПЗБ. Через ліпополісахаридну ж оболонку грамнегативних бактерій вони можуть проникнути лише через поринові канали. Погана проникність бета-лактамних антибіотиків всередину клітин макроорганізму пояснює їх неефективність при інфекціях, викликаних внутрішньоклітинно розміщеними збудниками – хламідіями, легіонелами, бруцелами, рикетсіями. Мікоплазми, у клітинній оболонці яких відсутній пептидоглікан, мають природну стійкість до антибіотиків з групи бета-лактамів. Порівняльна чутливість мікроорганізмів до пеніцилінів представлена у таблиці 4.

Таблиця 4. **Порівняльна чутливість мікроорганізмів до пеніцилінів** (С.Н.Козлов, Л.С.Страчунский, 2000; зі змінами)

Препарати	Мікроорганізми						
	стрептококи	стафілококи	ентерококи	H. influenzae	грам (-) палички кишкової групи	P. aeruginosa	анаероби
Природні: бензилпеніцилін	+++	-	++/+++	+/-	-	-	+
Антистафілококові: - оксацилін	++	+++	-	-	-	-	-
Розширеного спектра: - ампіцилін; - амоксицилін	+++ +++	- -	+++ +++	+ +	+ +	- -	+ +
Антисиньогнійні: - тикарцилін; - азлоцилін; - піперацилін	++ ++ +++	- - -	+ + ++	+ + ++	++ ++ ++	+++ +++ +++	+ ++ ++

Біосинтетичні пеніциліни

До біосинтетичних (природних) пеніцилінів належать бензилпеніциліну натрієва, калієва та новокаїнова солі, феноксиметилпеніцилін, бензатин бензилпеніцилін (біцилін-1), біцилін-3, біцилін-5. Біцилін-1 є дибензилетилендіаміновою сіллю бензилпеніциліну. Біцилін-3 є сумішшю біциліну-1, натрієвої та новокаїнової солей бензилпеніциліну (БП) у співвідношенні 1:1:1. Біцилін-5 – суміш новокаїнової солі БП та біциліну-1 у співвідношенні 1:4. Перераховані сполуки, за винятком феноксиметилпеніциліну, є кислотолабільними, тому їх застосовують парентерально. Феноксиметилпеніцилін є кислотостійкий, його лікарські форми приймають лише всередину.

Ці антибіотики руйнуються бета-лактамазами, що утворюються стійкими грампозитивними і грамнегативними бактеріями.

Усі біосинтетичні пеніциліни мають однаковий **спектр дії**, головна особливість якого – висока активність відносно грампозитивних і грамнегативних коків, деяких грампозитивних бактерій (табл. 5).

Таблиця 5. **Антибактеріальна активність біосинтетичних пеніцилінів***

Грампозитивні мікроорганізми	МІК, ОД/мл	Грамнегативні мікроорганізми	МІК, ОД/мл
1	2	3	4
Streptococcus pyogenes	0,005	Neisseria gonorrhoeae	0,003**
Streptococcus pneumoniae	0,001	Neisseria meningitidis	0,01
		Moraxella catarrhalis	0,012**
Streptococcus viridans	0,012**	Haemophilus influenzae	0,25-1
Streptococcus faecalis	1-2**	Haemophilus ducreyi	0,04-0,15
Staphylococcus aureus	0,001-0,02**	Bordetella pertussis	0,5-2
Bacillus anthracis	0,01-0,04	Bacteroides fragilis	16**
Clostridium tetani	0,02-0,3	Bacteroides fusiformis	0,06-0,5
Clostridium perfringens	0,06-0,25	Prevotella spp.	0,004-0,05
Clostridium oedematiens	0,01-0,2	Bacteroides necrophorus	0,06-0,12
Clostridium septicum	0,03-0,1	Escherichia coli	20**
Clostridium histolyticum		Klebsiella pneumoniae	2->50

Продовження табл. 5

1	2	3	4
Corynebacterium diphtheriae	0,01-0,5	Proteus mirabilis	5->50
		Salmonella spp.	2->5
Erysipelothrix rhusiopathiae	0,04-0,1	Yersinia spp.	>25
		Treponema pallidum	<0,1
Listeria monocytogenes	0,2-0,5		
Actinomyces israelii	0,02-0,1		

Примітки: МІК – мінімальна інгібуюча концентрація – кількість антибіотика, яка in vitro викликає гальмування росту 90 % штамів збудника; * – таблиця не містить більшості видів ентеробактерій, псевдомонад, рикетсій, мікоплазм, вірусів, грибів, які характеризуються високою природною стійкістю до бензилпеніциліну; ** – виділяють клінічні штами зі значно більшими значеннями МІК антибіотика.

Бензилпеніцилін (БП) є препаратом вибору при інфекціях, що викликані чутливими до нього менінгококом (менінгіт), збудниками газової гангрени, правця, сифілісу, лептоспірозу, актиномікозу. У разі, коли стафілококи високочутливі до БП і феноксиметилпеніциліну (необхідне лабораторне підтвердження!), також віддають перевагу цим препаратам. Більшість штамів S. pneumoniae (пневмокока) зберігає чутливість до БП (хоча у деяких регіонах його резистентність до пеніциліну сягає 60-70 %), який у таких випадках залишається одним з найефективніших антибіотиків у лікуванні пневмококової (крупозної) пневмонії. Інші стрептококи, зокрема S. pyogenes (β-гемолітичні стрептококи групи А), також зберігають високу чутливість до БП. Понад 90 % штамів Staphylococcus spp. стійкі до пеніциліну. N. meningitidis рідко продукує бета-лактамази, тому значення пеніциліну в лікуванні менінгококової інфекції зберігається і в наш час. Тим більше, що при менінгіті концентрація БП у ліквор складає 50 % від рівня у сироватці крові.

Необхідно враховувати, що пролонговані форми БП (бензатин бензилпеніцилін, біциліни-3, -5, новокаїнова сіль БП) та феноксиметилпеніцилін не створюють у тканинах концентрації, необхідної для ліквідації тяжких інфекцій (пневмонії, сепсису, менінгіту), і тому у цих ситуаціях їх не використовують.

Орієнтовні схеми введення природних пеніцилінів подано у таблиці 6.

Таблиця 6. **Орієнтовні схеми введення природних пеніцилінів**

Антибіотики	Разова доза	
	дорослі та діти, старші 14 років	діти до 14 років
Натрієва або калієва солі бензилпеніциліну, в/м, в/в*	0,5-2 млн ОД кожних 6-8 год, при тяжкому перебігу інфекцій – 10 млн ОД кожних 6 год	Діти до 1 року – 50-100 тис. ОД/кг на добу, старші 1 року – 50 тис. ОД/кг, при тяжких інфекціях – 200-400 тис. ОД/кг (розподіляється на 4-6 введень)
Новокаїнова сіль бензилпеніциліну, в/м	0,3-0,6 млн ОД кожних 6-8 год (максимальна добова доза 1,2 млн ОД)	25 000 ОД/кг кожних 12 год (максимальна добова доза 50 000 ОД/кг)
Біциліни **, в/м		
- бензатин бензилпеніцилін	0,3-0,6 млн ОД 1 раз на тиждень або 1,2 млн. ОД 1 раз на 2 тижні	5000-10 000 ОД/кг 1 раз на тиждень або 20 000 ОД/кг 1 раз на 2 тижні
- біцилін-3	0,6 млн ОД 1 раз на тиждень	5000-10 000 ОД/кг 1 раз на тиждень
- біцилін-5	1,5 млн ОД 1 раз на місяць	До 8 років – по 0,6 млн ОД 1 раз на 3 тижні, після 8 років – 1,2 млн ОД 1 раз на місяць
Феноксиметилпеніцилін	0,25-0,5 г кожних 4-6 год	До 1 року – 25-30мг/кг, від 1 року до 12 років – 15 мг/кг, старші 12 років – дози для дорослих

Примітки: * – в/в призначають тільки натрієву сіль БП; ** – не рекомендують вводити дітям до 1 року.

Показання до призначення БП та його солей визначаються особливостями їхнього спектра дії.

БП (калієву, натрієву солі) призначають при лікуванні інфекцій, які викликані чутливими до нього переважно грампозитивними мікроорганізмами, грамнегативними коками, з урахуванням сучас-

них тенденцій розповсюдження резистентних штамів. Його використовують при сепсисі, септичному ендокардиті, септичному артриті, захворюваннях дихальних шляхів (особливо пневмоніях) рановій та опіковій інфекціях (у перші дні після виникнення опікової травми), інфекціях шкіри і м'яких тканин. Він показаний при інфекціях, викликаних S. pyogenes, – при стрептококовому тонзиліті, скарлатині, бешисі. Враховуючи високу активність БП відносно анаеробних коків, антибіотик ефективний при гнійних процесах у ділянці голови, шиї (флегмони, карбункули) та ін. Використовується для лікування та профілактики клостридіальної інфекції, при лептоспірозі, актиномікозі. Продовжує залишатися засобом вибору для лікування сифілісу (у разі чутливості збудника до БП). При інфекційному ендокардиті БП комбінують з гентаміцином, при абсцесі легень – з метронідазолом чи ципрофлоксацином, при інфекціях, викликаних E. fecalis, – з гентаміцином.

Феноксиметилпеніцилін застосовують за тими ж показаннями, що й БП, при середньотяжкому перебігу інфекцій або для доліковування після курсу парентеральної терапії.

Біциліни (-1, -3, -5) використовують для сезонної профілактики ревматизму, лікування сифілісу відповідно до діючих методичних рекомендацій та інструкцій. Раніше БП широко застосовувався для лікування гонореї, на сучасному етапі його місце зайняли цефалоспорини III покоління та фторхінолони.

Величина доз природних пеніцилінів змінюється залежно від тяжкості перебігу, виду і локалізації вогнища інфекції. Зокрема, при стрепто- та пневмококовій інфекції застосовують невеликі дози БП (1-4 млн ОД на добу), при абсцесах легень та ентерококових інфекціях – до 10 млн ОД, а при лікуванні газової гангрени, менінгіту, ендокардиту – 20-30 млн ОД на добу.

Біосинтетичні пеніциліни малотоксичні і добре переносяться хворими. Однак деколи відмічаються **побічні ефекти** та **ускладнення** антибіотикотерапії.

Найчастіше спостерігаються алергічні реакції (10 % хворих): шкірна висипка різного типу, у тому числі кропивниця, яка може супроводжуватись підвищенням температури, лімфаденопатією; рідко виникає ангіоневротичний набряк. Кропивниця з'являється

звичайно після 7-10 днів лікування БП. Реакції гіперчутливості можуть розвиватися і після першого введення БП і в цьому разі є результатом сенсибілізації (при лікуванні пеніцилінами в минулому, при вживанні продуктів, що містять слідові кількості антибіотиків, при переливанні крові із слідами БП, у медичного персоналу, який контактує з антибіотиками, у фармацевтів та ін.). Алергізуючі властивості має не лише молекула БП, але й продукти її деградації (6-амінопеніциланова кислота, пеніцилоїл, пеніциленова кислота та ін.). Ось чому хворим необхідно вводити лише свіжовиготовлені розчини БП (при їх зберіганні навіть короткий проміжок часу БП частково руйнується з утворенням речовин, що мають сильніші алергенні властивості, ніж вихідна молекула).

Для профілактики алергічних реакцій у хворого необхідно ретельно збирати анамнез. Якщо у нього колись спостерігалась алергічна реакція на пеніциліни, введення цих антибіотиків даному пацієнту протипоказане.

Іноді проводять шкірний тест: внутрішньошкірно вводять 10 000-20 000 ОД БП. Ця проба може спровокувати розвиток серйозних алергічних реакцій, у тому числі анафілактичного шоку; з іншого боку, негативний результат її не гарантує відсутності алергічних реакцій; крім того, вона сприяє сенсибілізації хворого.

Безпечними для хворого є тести, які проводять in vitro: серологічний (дозволяє виявляти лише IgM та IgG), радіоімунний (IgG та IgE) та ін.

Необхідно пам'ятати про можливість перехресної алергії між усіма бета-лактамними антибіотиками. Зокрема, при наявності гіперчутливості до пеніцилінів, алергічна реакція на цефалоспорини виникає у 10 % пацієнтів. Якщо у хворого в анамнезі є тяжкі алергічні реакції на пеніцилін (анафілактичний шок, бронхоспазм, ангіоневротичний набряк), призначення інших бета-лактамних антибіотиків йому протипоказане. Якщо ж в анамнезі спостерігалися помірні реакції на введення пеніцилінів (риніт, кропив'янка, еозинофілія тощо), за умови абсолютної необхідності дозволяється хворому вводити цефалоспорини або карбапенеми. При цьому лікар повинен мати можливість надати пацієнтові повноцінну допомогу у разі розвитку алергічної реакції.

Іноді при введенні пеніциліну може розвиватись картина ендотоксичного шоку. На початку ери антибіотикотерапії ця симптоматика описувалась під назвою реакції Яриш – Герксгеймера, яка виникала у хворого на сифіліс при введенні йому БП (за рахунок вивільнення ендотоксинів – ліпополісахаридів у результаті трепонемоцидної дії антибіотика).

Введення натрієвої та калієвої солей БП може викликати порушення електролітного балансу. У кожному 1 000 000 ОД цих препаратів БП міститься відповідно 0,039 г натрію і 0,066 г калію. Така кількість іонів натрію є небажаною для хворого з серцевою недостатністю. В останньому випадку призначають калієву сіль, але лише за збереженої функції нирок, оскільки в хворих із нирковою недостатністю це може призвести до гіперкаліємії.

Масивні дози БП, особливо в хворих із порушенням функції нирок, можуть викликати нейротоксичні реакції: енцефалопатії з різними клінічними проявами – гіперрефлексією, зоровими та слуховими галюцинаціями, міоклонічними судомами, комою. Ці реакції можуть виникати від помірних доз БП при його застосуванні при менінгіті, що пов'язано із збільшенням проникності ГЕБ (як правило, за умови неушкоджених мозкових оболонок БП через ГЕБ проникає погано). Енцефалопатія може розвиватися при інтратекальному (під оболонки мозку) введенні БП (таким шляхом вводять лише натрієву сіль БП). У зв'язку з цим добова доза БП при інтратекальному введенні не повинна перевищувати 10000 ОД у дорослих і 5000 ОД у дітей.

Інші побічні реакції: інтерстиціальний нефрит (при внутрішньовенному введенні 20-40 млн ОД БП на добу), гемолітична анемія, нейтропенія (більше 10 млн ОД БП на добу), тромбоцитопенія та ін. Зважаючи на те, що пеніциліни, БП зокрема, належать до часозалежних антибіотиків, для досягнення високої ефективності лікування ними тепер віддають перевагу не застосуванню мегадоз, а збільшенню частоти введення препаратів, у випадку БП – це нерідко повторне внутрішньовенне краплинне введення. Тому перелічені побічні ефекти, які спостерігаються при застосуванні пеніцилінів у добовій дозі понад 10 млн ОД, у такому випадку можна вважати неактуальними.

Взаємодія. Результати взаємодії біосинтетичних пеніцилінів з іншими лікарськими засобами представлено у таблиці 7.

Таблиця 7. **Взаємодія біосинтетичних пеніцилінів з іншими лікарськими засобами** (В.П. Яковлев, С.В. Яковлев, 2003; зі змінами)

Групи і ЛЗ	Результати взаємодії
Бактерицидні антибіотики (в т.ч. аміноглікозиди, циклосерин, ванкоміцин, рифампіцин)	Синергізм дії
Бактеріостатичні антибіотики (лінкозаміди, тетрацикліни, хлорамфенікол)	Антагонізм дії
Діуретики	Зростання концентрації пеніциліну в плазмі крові (за рахунок гальмування секреції в ниркових канальцях)
Інгібітори АПФ	Ризик гіперкаліємії (при застосуванні калієвої солі БП)
Непрямі антикоагулянти	Підсилення дії непрямих антикоагулянтів (за рахунок пригнічення кишкової мікрофлори і гальмування синтезу вітаміну К)
Калієвмісні ЛЗ	Ризик гіперкаліємії (при застосуванні калієвої солі БП)
НПЗП	Зростання концентрації пеніцилину в плазмі крові (за рахунок гальмування секреції в ниркових канальцях)
Пероральні контрацептиви	Зменшення ефективності оральних контрацептивів (необхідність додаткових методів контрацепції)
ЛЗ, які блокують секрецію у канальцях нирок	Зростання концентрації пеніциліну в плазмі крові (за рахунок гальмування секреції в ниркових канальцях)
ЛЗ, у процесі метаболізму яких утворюється ПАБК	Зменшення ефективності цих ЛЗ
Етинілестрадіол	Зменшення ефективності етинілестрадіо-лу (зростання ризику розвитку кровотеч “прориву”)

Напівсинтетичні пеніциліни

а) антистафілококові пеніциліназорезистентні пеніциліни (ізоксазолілпеніциліни)

До препаратів цієї групи належать ***оксацилін*** (оксациліну натрієва сіль)*,* ***клоксацилін***, ***диклоксацилін***.

Спектр антибактеріальної дії. Найбільшу природну активність проявляють щодо грампозитивних коків (S. pyogenes, S. viridans, S. pneumoniae, S. aureus). Не впливають на ентерококи, менінго-, гонококи, грамнегативні збудники, анаероби. Стійкість цих антибіотиків до бета-лактамаз, які продукуються Staphylococcus spp., зумовлена наявністю в їх молекулі ацильного бічного ланцюга, який захищає β-лактамний зв'язок від впливу на нього ферменту. Активність оксациліну стосовно стафілококів-продуцентів пеніциліназ перевищує активність пеніциліну у 50-250 разів.

Фармакокінетика. Істотною перевагою напівсинтетичних пеніцилінів, порівняно з біосинтетичними, є кислотостійкість, що дозволяє застосовувати їх всередину.

При всмоктуванні оксациліну, клоксацилі ну і диклоксациліну з шлунково-кишкового тракту їх максимальна концентрація в крові дорівнює $^{1}/_{3}$ тієї концентрації, що створюється після внутрішньом'язового введення, тому при стафілококових пневмоніях, сепсисі, менінгіті їх доцільніше призначати парентерально (внутрішньом'язово або внутрішньовенно).

Показання до застосування. Ізоксазолілпеніциліни показані при підтвердженій стафілококовій інфекції. Вони не тільки стійкі до бета-лактамаз стафілококів, але деякі з них (оксацилін) їх пригнічують, підсилюючи ефект інших пеніцилінів. Їх ефективність проти стафілококів більша, ніж в еритроміцину, лінкоміцину, аміноглікозидних антибіотиків, тетрацикліну або левоміцетину, й прирівнюється до ефективності "захищених" пеніцилінів, карбапенемів та цефалоспоринів. Вони діють й на інші бактерії, відносно яких активний БП. Але у таких випадках перевагу слід віддавати останньому, ефективність якого є значно вищою при зараженні пневмококами, бета-гемолітичними стрептококами і нейсеріями.

Ці препарати також показані для проведення емпіричної терапії при високій ймовірності стафілококової інфекції (гострий гнійний артрит, гострий остеомієліт, фурункули, карбункули, панариції, катетер-асоційований сепсис, гострий мастит тощо).

Оксацилін застосовують усередину в разовій дозі для дітей, старших 6 років, і дорослих – 0,25-0,5 г (середня добова доза – 3 г, при тяжких інфекціях – до 6-8 г). Кратність призначення – 4-6 разів на добу. При внутрішньом'язовому або внутрішньовенному способі введення середня доза становить 2-4 г (4 ін'єкції на добу).

Результати взаємодії оксациліну з іншими лікарськими засобами представлено у таблиці 8.

Таблиця 8. **Результати взаємодії оксациліну з іншими лікарськими засобами** (В.П. Яковлев, С.В. Яковлев, 2003; зі змінами)

Групи і ЛЗ	Результати взаємодії
Аміноглікозиди	Не сумісні у розчині
Послаблюючі засоби	Зменшення всмоктування оксациліну
ЛЗ, які блокують секрецію у канальцях нирок (в т.ч. пробенецид)	Зростання концентрації оксациліну в плазмі крові
ЛЗ, які мають гепатотоксичну дію	Підсилення гепатотоксичної дії
Метотрексат	Підвищення токсичності метотрексату внаслідок конкуренції за канальцеву секрецію

б) амінопеніциліни

Ампіцилін. Препарат має широкий **спектр** протимікробної активності, але зруйновується бета-лактамазами. Найбільше значення у спектрі антибактеріальної дії ампіциліну має його пригнічувальний вплив на різні грамнегативні мікроорганізми (у тому числі H. influenzae, збудника кашлюка, гонококи, менінгококи, P. mirabilis, різні штами E. coli, сальмонели), крім того, на збудників лістеріозу, ентерококи. На пневмококи, стрептококи групи А і В він діє приблизно так само, як БП. P. aeruginosa має до ампіциліну природну резистентність. До ампіциліну поступово розвиває-

ся стійкість. У наш час до нього стійкі 40 % штамів H. influenzae, 30 % E. coli, 20 % P. mirabilis, 80-90 % Klebsiella spp.

Фармакокінетика. Препарат кислотостійкий, помірно всмоктується при вживанні всередину. Їжа знижує біодоступність ампіциліну майже у 2 рази. Добре всмоктується при внутрішньом'язовому введенні. При цьому його розчиняють водою для ін'єкцій або лідокаїном (але не новокаїном!). Для внутрішньовенного введення ампіцилін розчиняють у 0,9 % розчині натрію хлориду. При зберіганні розчинів понад 1 год активність препарату різко знижується. Пероральне приймання ампіциліну при лікуванні більшості інфекцій (крім кишечних) може бути недостатньо ефективним у зв'язку з низькою біодоступністю препарату.

Приблизно $^{1}/_{3}$ дози ампіциліну виводиться з сечею у незміненому вигляді (використовується при лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів). Препарат має здатність накопичуватись у жовчі (є цінним при інфікуванні жовчних шляхів, у тому числі при носійстві черевнотифозних сальмонел). Використовується також для емпіричного лікування інфекцій дихальних шляхів, у тому числі позалікарняної пневмонії, шлунково-кишкового тракту (залишається ефективним засобом лікування дизентерії), гнійних хірургічних інфекцій.

Доза для приймання всередину становить: по 0,5-2,0 г кожних 6 год, для введення у м'яз – по 500 мг через 4-6 год.

Ампіцилін добре проникає через ГЕБ, створюючи в ліквор концентрацію, що в 50-300 разів перевищує МІК для лістерій і стрептококів В, але недостатню для пригнічення грамнегативних ентеробактерій, у зв'язку з чим в останньому випадку його комбінують із гентаміцином. Як альтернативу бензилпеніциліну ампіцилін можна застосовувати при інфекційному ендокардиті у поєднанні з гентаміцином або стрептоміцином.

Талампіцилін, ***півампіцилін***, ***бакампіцилін*** є ефірами ампіциліну, які мікробіологічно неактивні (англ. prodrugs – проліки). Після приймання всередину вони деестерифікуються у слизовій кишечника та в печінці, після чого вільний ампіцилін надходить у системний кровотік. Ефір легше всмоктується, ніж сам ампіцилін, що забезпечує вищі концентрації останнього в крові при введенні еквівалентних доз. Препарати менше, ніж ампіцилін,

пригнічують кишкову мікрофлору при застосуванні всередину і рідше викликають діарею.

Таблиця 9. **Відмінності амоксициліну та ампіциліну**

Параметри	Ампіцилін	Амоксицилін
Активність відносно		
- пневмококів;	++	+++
- H. pylori;	+	+++
- сальмонел;	++/+++	+++
- шигел	+++	+
Біодоступність при прийманні per os	40 %	90 %
Вплив їжі на біодоступність	Зменшує у 2 рази	Не впливає
Рівень у харкотинні	Невисокий	Високий
Рівень у сечі	Високий	Дуже високий
Поява діареї	Часто	Рідко

Амоксицилін відрізняється від ампіциліну за фармакодинамічними та фармакокінетичними параметрами (табл. 9).

Спектр дії. Руйнується бета-лактамазами. Чутливі до нього грампозитивні аеробні мікроорганізми (Staphylococcus spp., Streptococcus spp., B. anthracis, C. diphtheriae, L. monocytogenes). Амоксицилін має найвищу активність серед усіх пероральних пеніцилінів (та цефалоспоринів) відносно пневмококів, у тому числі штамів, помірно резистентних до пеніциліну. До препарату чутливі грамнегативні аеробні мікроорганізми (B. burgdorferi, E. coli, H. influenzae, більшість штамів Klebsiella spp., Leptospira spp., M. catarrhalis, N. gonorrhoeae, N. meningitidis, P. mirabilis, Salmonella spp., Shigella spp., Treponema spp.). Амоксицилін має помірну антианаеробну дію відносно C. perfringens, C. tetani, Peptostreptococcus spp., Peptococcus spp., S. faecalis, мікроаерофільних стрептококів (табл. 10). На відміну від ампіциліну, амоксицилін високо активний відносно H. pylori.

Фармакокінетика. Амоксицилін краще, ніж ампіцилін, всмоктується зі шлунково-кишкового тракту: 90 % дози абсорбується при прийманні всередину. Всмоктуваність амоксициліну, на відміну від ампіциліну, не залежить від вживання та складу їжі. Добре проникає через ГЕБ, створює активні концентрації в жовчі, бронхіальному секреті, тканинах бронхолегеневої системи, внут-

Таблиця 10. **Розподіл мікроорганізмів залежно від МІК амоксициліну**

Мікроорганізми	Чутливість мікроорганізмів (МІК, г/л)			
	дуже висока (<0,1)	висока (0,1-1,0)	помірна (1-5)	слабка (6-15)
Грампозитивні	Streptococcus spp. S. pneumoniae C. diphtheriae	Staphylococcus spp. Enterococcus spp. B. anthracis L.monocytogenes		
Грамнегативні	N. gonorrheae N. meningitidis	H. influenzae B. pertussis Salmonella spp.	E. coli Shigella spp. P. mirabilis	Klebsiella spp. M. catarrhalis
Анаероби	C. tetani	P. anaerobius Leptospira spp. Borrelia spp.	Actinomyces spp. C. perfringens C. tetani S. faecalis Peptococcus spp.	

рішнього вуха, в очеревинній порожнині (особливо при перитоніті). 50-70 % введеного препарату виводиться у незміненому вигляді через нирки. Застосовують його 3 рази на добу.

На відміну від ампіциліну, амоксицилін активно секретується з шлунковим соком, створюючи у ньому високу концентрацію. Всмоктуючись у проксимальних відділах кишечника, він у його дистальній частині знаходиться у незначній кількості. У зв'язку з цим амоксицилін недоцільно застосовувати при кишкових інфекціях.

Показання до застосування. Амоксицилін призначають перорально при неускладнених бронхолегеневих захворюваннях, зокрема при позалікарняній пневмонії легкого та середньотяжкого перебігу, загостреннях хронічного бронхіту, інфекційних процесах ЛОР-органів (тонзиліт, гострий середній отит, гострий синусит), інфекціях шкіри та м'яких тканин, у тому числі при опіковій хворобі, інфекціях сечостатевої системи, травного тракту (у схемах ерадикації H. pylori). Може бути використаний для профілактики інфекційного ендокардиту при стоматологічних процедурах у пацієнтів групи ризику.

Ситуації, в яких амоксицилін використовують як засіб вибору та альтернативний препарат, представлено у табл. 11.

Таблиця 11. **Показання до застосування амоксициліну**

Локалізація інфекції	Захворювання, при яких амоксицилін є	
	препаратом вибору	альтернативним
Дихальні шляхи	Гострий середній отит Бактерійний синусит Гострий бронхіт Позалікарняна пневмо-нія легкого та середньо-тяжкого перебігу	Гострий фарингіт Хронічний бронхіт
Нирки та сечовивідні шляхи	Гострий пієлонефрит Гострий цистит Бактеріурія у дітей та вагітних жінок	Хронічний пієлонефрит Гострий простатит Гонорея
Травний тракт		Холангіт, холецистит Черевний тиф
Інша патологія	Бореліоз	Лептоспіроз

Взаємодія. Результати взаємодії ампіциліну з іншими лікарськими засобами представлено у таблиці 12.

Таблиця 12. **Результати взаємодії ампіциліну з іншими лікарськими засобами** (В.П. Яковлев, С.В. Яковлев, 2003; зі змінами)

Групи і ЛЗ	Результати взаємодії
1	2
Бактерицидні антибіотики (в т.ч. аміноглікозиди, циклосерин, ванкоміцин, рифампіцин)	Синергізм дії
Бактеріостатичні антибіотики (лінкозаміди, тетрацикліни, хлорамфенікол)	Антагонізм дії
Діуретики	Зростання концентрації амоксициліну в плазмі крові (за рахунок гальмування секреції в ниркових канальцях)
Антациди	Сповільнення і зменшення всмоктування амоксициліну
Аміноглікозиди	Сповільнення і зменшення всмоктування амоксициліну

Продовження табл. 12

1	2
Непрямі антикоагулянти	Підсилення дії непрямих антикоагулянтів (за рахунок пригнічення кишкової мікрофлори і гальмування синтезу вітаміну К)
НПЗП	Зростання концентрації амоксициліну в плазмі крові (за рахунок гальмування секреції в ниркових канальцях)
Послаблюючі засоби	Сповільнення і зменшення всмоктування амоксициліну
Естрогеновмісні пероральні контрацептиви	Зменшення ефективності оральних контрацептивів (необхідність додаткових методів контрацепції)
ЛЗ, які блокують секрецію у канальцях нирок	Зростання концентрації пеніциліну в плазмі крові (за рахунок гальмування секреції в ниркових канальцях)
ЛЗ, у процесі метаболізму яких утворюється ПАБК	Зменшення ефективності цих ЛЗ
Алопуринол	Зростання концентрації пеніциліну в плазмі крові (за рахунок гальмування секреції в ниркових канальцях), зростання ризику виникнення шкірної висипки
Кислота аскорбінова	Зростання всмоктування амоксициліну
Глюкозамін	Сповільнення і зменшення всмоктування амоксициліну
Дигоксин	Підвищення всмоктування дигоксину
Етинілестрадіол	Зменшення ефективності етинілестрадіолу (зростання ризику розвитку кровотеч “прориву”)
Метотрексат	Зменшення кліренсу та підвищення токсичності метотрексату

в) карбоксипеніциліни

Карбеніцилін має спектр дії майже такий, як в ампіциліну, але відрізняється від нього здатністю ефективно пригнічувати синьогнійну паличку, індол-позитивні штами протея і бактероїди. Інактивується β-лактамазами.

Препарат практично не всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, тому його вводять у м'яз та внутрішньовенно. Нерівномірно розподіляється в організмі: найбільші концентрації створюються в нирках, плевральній та перитонеальній рідинах; у кістках – 10 %, а в печінці і легенях – всього 3 % від рівня у сироватці крові. Не проникає через ГЕБ, тому при менінгітах, що викликані синьогнійною паличкою, його вводять ендолюмбально або інтратекально (5-10 мг 1 раз на добу).

У карбеніциліну наявна велика кількість побічних ефектів.

Тикарцилін має в 4 рази більшу активність, порівняно з карбеніциліном, відносно синьогнійної палички.

г) уреїдопеніциліни

Піперацилін, мезлоцилін, азлоцилін та ін. Це пеніциліни широкого спектра дії, які мають високу активність відносно псевдомонад (пригнічують 80-95 % штамів синьогнійної палички). Азлоцилін активніший від карбеніциліну відносно P. aeruginosa у 10 разів. Руйнуються бета-лактамазами. Із шлунково-кишкового тракту вони всмоктуються погано, тому їх вводять внутрішньовенно (протягом 2-3 хв) або в м'яз. Виводяться з організму через нирки (шляхом канальцевої секреції) і печінку, в зв'язку з чим у сечі і жовчі створюються високі їх концентрації. Проникають у тканини і рідини організму приблизно так само, як БП. Через ГЕБ проходять погано.

Уреїдопеніциліни призначають при тяжких грамнегативних інфекціях, особливо викликаних синьогнійною паличкою. При псевдомонадозах їх самостійно, як правило, не використовують, оскільки до них швидко розвивається резистентність мікроорганізмів, а комбінують з аміноглікозидами (не можна вводити в одному шприці, тому що останні інактивуються).

д) амідинопеніциліни

Амідиноцилін (мецилінам) активний при зараженні грамнегативними бактеріями, у тому числі кишковою паличкою, сальмонела-

ми і шигелами; синьогнійна паличка і неферментуючі грамнегативні бактерії, звичайно, до нього резистентні. Руйнується β-лактамазами.

Препарат використовують при тяжких інфекціях, викликаних грамнегативною кишковою флорою, паратифі, черевному тифі та сальмонельозі.

Із шлунково-кишкового тракту не всмоктується, призначається внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Резистентності до нього в процесі лікування не виникає.

Півмецилінам – ефір мецилінаму, який гідролізується до мецилінаму в стінці кишечника (prodrug); має пролонговану дію; застосовується всередину; показаний, головним чином, при інфекціях сечовивідних шляхів.

Побічна дія напівсинтетичних пеніцилінів

Напівсинтетичні пеніциліни спричиняють різноманітні ускладнення. При застосуванні всередину може відмічатись неспецифічне подразнення слизової оболонки шлунка та кишечника з розвитком діареї (особливо при прийманні амінопеніцилінів). Найбільш небезпечна група ускладнень – дисбактеріоз та суперінфекція, колонізація кишечника грибами кандида, ентерококами, синьогнійною паличкою, псевдомембранозний коліт. Виникнення останнього зумовлене пригніченням нормальної мікрофлори кишечника і розмноженням у його просвіті резистентних до антибіотиків токсинопродукуючих мікроорганізмів типу клостридій (C. difficile). У 90 % випадків псевдомембранозний коліт пов'язаний саме з цим збудником. З усіх випадків псевдомембранозного коліту, які реєструють у наш час, 35 % зв'язано із застосуванням напівсинтетичних пеніцилінів, 25 % – цефалоспоринів, 15 % – фторхінолонів, 12 % – аміноглікозидів, 7 % – лінкозамідів та макролідів.

При внутрішньом'язовому введенні напівсинтетичних пеніцилінів спостерігається болючість у місці ін'єкції, асептичне запалення, при внутрішньовенному введенні – флебіти (краще вводити краплинно або струменем повільно – протягом 5-10 хв).

Реакції гіперчутливості до напівсинтетичних пеніцилінів проявляються шкірними висипками, набряком Квінке, бронхоспазмом, еозинофілією, анафілактичним шоком. Антибіотики групи

пеніциліну протипоказані при інфекційному мононуклеозі (провокують появу дрібнокрапчастої або розеольозної висипки).

При застосуванні метициліну, оксациліну, піперациліну та ін. може розвиватися гранулоцитопенія (після 9-28 днів введення препарату, частіше через 3 тижні). Після відміни засобу кількість нейтрофілів відновлюється.

Під впливом карбеніциліну, тикарциліну, ампіциліну (при застосуванні великих доз препаратів або при погіршенні видільної функції нирок) іноді виникає порушення гемостазу (сповільнення агрегації тромбоцитів).

Порушення функції печінки (підвищення активності трансаміназ у сироватці крові, безжовтяничний гепатит, внутрішньопечінковий холестаз) досить часто спостерігаються при лікуванні ізоксазолілпеніцилінами (диклоксациліном, клоксациліном та ін.).

При застосуванні оксациліну, карбеніциліну, тикарциліну у великих дозах може розвиватись енцефалопатія, яка проявляється гіперрефлексією, судомами, комою. Механізм її розвитку – антагонізм β-лактамних антибіотиків з ГАМК і усунення її гальмівного впливу на передачу нервових імпульсів у ЦНС. Для профілактики цього ускладнення при введенні великих доз препаратів одночасно призначають сибазон або фенобарбітал.

ІНГІБІТОРИ БЕТА-ЛАКТАМАЗ. КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ

Набута резистентність мікроорганізмів до антибіотиків, яка досягла катастрофічного поширення в останні роки, у переважаючій більшості випадків обумовлена продукцією мікробними клітинами ферментів бета-лактамаз, які зруйновують антибактеріальні засоби. Залежно від субстратної специфічності (здатності до переважного гідролізу певного класу антибіотиків) бета-лактамази поділяють на пеніцилінази, цефалоспоринази, карбапенемази та ін. Залежно від локалізації генів, які кодують синтез бета-лактамаз, їх поділяють на хромосомні (гени знаходяться у складі хромосоми мікробної клітини) та плазмідні (гени знаходяться у плазмідах – додаткових молекулах ДНК, які не зв'язані з хромосомою). Хро-

мосомні бета-лактамази найчастіше називають відповідно до назви того виду мікробів, який їх продукує. Для позначення плазмідних ферментів використовують шифри (ТЕМ-1, -2, SHV тощо). ТЕМ-1, -2, SHV є бета-лактамазами із розширеним спектром дії, які здатні зруйновувати пеніциліни, Ц І, Ц ІІ, Ц ІІІ.

Деякі речовини природного та синтетичного походження, які мають незначну власну антибактеріальну дію, здатні необоротно зв'язувати бета-лактамази з наступним пригніченням їх активності. Ці речовини отримали назву інгібіторів бета-лактамаз. До них належать природна сполука – клавуланова кислота та синтетичні сульфони пеніциланової кислоти – сульбактам і тазобактам. Додавання інгібіторів бета-лактамаз до антибактеріальних препаратів дозволяє останнім у повній мірі проявити свою дію на мікроорганізми і розширити спектр їх антимікробної активності за рахунок впливу на бета-лактамазопродукуючі штами бактерій.

Клавуланова кислота пригнічує активність β-лактамаз багатьох мікроорганізмів: гемофільної та кишкової паличок, протея, клебсієл (K. pneumoniae), золотистих та епідермальних стафілококів, деяких бактероїдів, гонококів, легіонел, але не діє або інгібує дуже слабко β-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 приймання, $T_{1/2}$ – 1 год; погано проникає через ГЕБ.

Сульбактам, поряд з мінімальною власною антибактеріальною активністю, має здатність зв'язувати плазмідні та деякі хромосомні бета-лактамази, в тому числі розширеного спектра дії. Крім того, сульбактам проявляє високу активність (in vitro) відносно Acinetobacter baumanii – збудника, який часто спричиняє тяжкі інфекційні процеси у ВІТ.

До сучасних **інгібітор-захищених бета-лактамних антибіотиків** належать амоксицилін/клавуланат (амоксиклав, енханцин, аугментин), ампіцилін/ сульбактам (сультаміцилін, уназин), тикарцилін/клавуланат (тиментин), піперацилін/тазобактам, цефоперазон/сульбактам (сульперазон).

Ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланат та цефоперазон/сульбактам зареєстровано в Україні.

Амоксицилін/клавуланат (ко-амоксиклав, аугментин, амоксиклав, амоклан форте, енханцин, курам) – 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).

Комплексний препарат ампіциліну із сульбактамом називається ***сультаміцилін*** (***уназин***) (для внутрішньовенного введення та для застосування всередину). Додавання сульбактаму суттєво підвищує антибактеріальну активність ампіциліну проти ацинетобактерів, протеїв, клебсієл пневмонії, ентеробактерів, стафілококів (золотистого та епідермального), стрептококів (S. viridans, S. pyogenes, S. pneumoniae). Порівняльну характеристику спектра дії ампіциліну/сульбактаму й інших бета-лактамних антибіотиків подано у таблиці 13.

Таблиця 13. **Збудники інфекцій: продукція β-лактамаз і чутливість до β-лактамних антибіотиків** (И.Г.Березняков, 2001)

Антибіотики	Плазмідні β-лактамази			Хромосомні β-лактамази		
	класу А стафілококів	широкого спектра класу А гр(-) бактерій	розширеного спектра класу А гр(-) бактерій	класу А гр(-) бактерій	класу С гр(-) батерій	класу В гр(-) бактерій
	S. aureus	*E. coli*	*E. coli, Klebsiella spp., Proteus spp.*	*Klebsiella spp., P. vulgaris*	*Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp., Morganella spp., Providencia spp.*	*S. maltophilia*
1	2	3	4	5	6	7
Пеніцилін	х	х	х	х	х	х
Ампіцилін	х	х	х	х	х	х
Ц І	–	х	х	х	х	х

Продовження табл. 13

1	2	3	4	5	6	7
Ц III	–	–	x	–	x	x
Ампіцилін/ сульбактам	–	–	–	–	x	x
Ц IУ	–	–	x	–	–	x
Карбапенеми	–	–	–	–	–	x

Примітка: x – даний антибіотик гідролізується відповідним ферментом.

Використовують ампіцилін/сульбактам при ЛОР-інфекціях, захворюваннях верхніх і нижніх дихальних шляхів, сечостатевої системи, внутрішньочеревних інфекціях (перитоніт, холецистит); інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів; сепсисі; при гонококових та анаеробних інфекціях.

Тиментин – комбінація тикарциліну з клавулановою кислотою, активний відносно більшості грампозитивних, грамнегативних і анаеробних мікроорганізмів. Активність відносно P. aeruginosa зростає при комбінації тиментину з аміноглікозидами. Вводять внутрішньовенно при бронхітах, пневмонії; інфекціях сечовивідних шляхів, шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів, органів малого таза; абдомінальних інфекціях, сепсисі.

Зокрема, у хірургічній практиці тиментин доцільно застосовувати у таких випадках: вторинному перитоніті будь-якого генезу; інфікованому панкреонекрозі та його гнійно-септичних ускладненнях; хірургічних інфекціях іншої локалізації, особливо з клінічними ознаками сепсису (аеробно-анаеробні інфекції, діабетична стопа, флегмони тощо); нозокоміальній пневмонії, особливо на тлі штучної вентиляції легень (вентилятор-асоційована пневмонія); при післяопераційному перитоніті та нозокоміальній пневмонії з високим ризиком синьогнійної інфекції його комбінують з аміноглікозидами (нетилміцин, амікацин); при інфекціях, викликаних S. maltophilia.

Перелічені препарати (аугментин, уназин, тиментин) часто називають "захищеними" ("екранованими") пеніцилінами.

Порівняно недавно створено поки що єдиний "захищений" цефалоспорин – ***сульперазон***, який складається з цефалоспорину III покоління – цефоперазону та інгібітора бета-лактамаз – сульбактаму.

Спектр антибактеріальної активності сульперазону. Препарат високо активний відносно широкого спектра мікроорганізмів: 1) грампозитивних бактерій – S. aureus, в тому числі штамів-продуцентів і непродуцентів пеніциліназ, S. epidermidis, S. pneumoniae, S. pyogenes (бета-гемолітичні стрептококи групи A), S. agalactiae (бета-гемолітичні стрептококи групи B), більшість штамів бета-гемолітичних Streptococcus spp., E. faecalis;

2) грамнегативних бактерій – E. coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., H. influenzae, P. mirabilis, M. morganii, P. rettgeri, Providencia spp., Serratia spp., (в т. ч. S. marcescens), Salmonella spp., Shigella spp., P. aeruginosa, A. calcoaceticus, N. gonorrhoeae, N. meningitidis, B. pertussis, Y. enterocolitica;

3) анаеробних мікроорганізмів – B. fragilis, Fusobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Clostridium spp. та ін. Сульперазон високо стійкий до різних бета-лактамаз, в тому числі розширеного спектра (відносно мікроорганізмів, які продукують ці ферменти, активні лише сульперазон і карбапенеми).

Показання до застосування сульперазону:

1. Інфекції нижніх дихальних шляхів: бронхіт, пневмонія, емпієма та абсцес легень.

2. Інфекції ЛОР-органів: фарингіт, тонзиліт, синусит, гострий середній отит.

3. Абдомінальні інфекції: перитоніт, холецистит, холангіт тощо.

4. Інфекції органів малого таза та сечовивідних шляхів: ендометрит, простатит, пієлонефрит, гонорея, цистит, ендометрит, вульвовагініт.

5. Інфекції шкіри та м'яких тканин: піодермія, фурункул, карбункул, абсцес, лімфаденіт, лімфангіт.

6. Інфекції кісток та суглобів, в тому числі остеомієліт.

7. Сепсис, менінгіт.

8. Може бути використаний для профілактики бактеріальних ускладнень після хірургічних втручань (на органах черевної порожнини, малого таза, в ортопедії, кардіальній хірургії).

Препарат ефективний при найтяжчих формах позалікарняних та нозокоміальних інфекційних процесів, викликаних асоціа-

ціями мікроорганізмів: первинному та вторинному перитонітах будь-якого генезу; інфікованому панкреонекрозі та його гнійно-септичних ускладненнях; хірургічних інфекціях іншої локалізації, сепсисі, діабетичній стопі, флегмонах, нозокоміальній, в тому числі вентилятор-асоційованій, пневмонії. При процесах з високим ризиком синьогнійної інфекції його комбінують з аміноглікозидами (нетилміцин, амікацин).

Сульперазон вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 2-4 г на добу (при тяжких інфекційних процесах добова доза може бути збільшена до 8 г), інтервал між ін'єкціями становить 12 год (у дітей – 6-12 год).

Побічні реакції при застосуванні аугментину, уназину, тиментину та сульперазону зумовлені ампіциліном, амоксициліном, тикарциліном та цефоперазоном, які входять до складу препаратів.

Особливості спектра дії напівсинтетичних пеніцилінів узагальнено на рисунку 2.

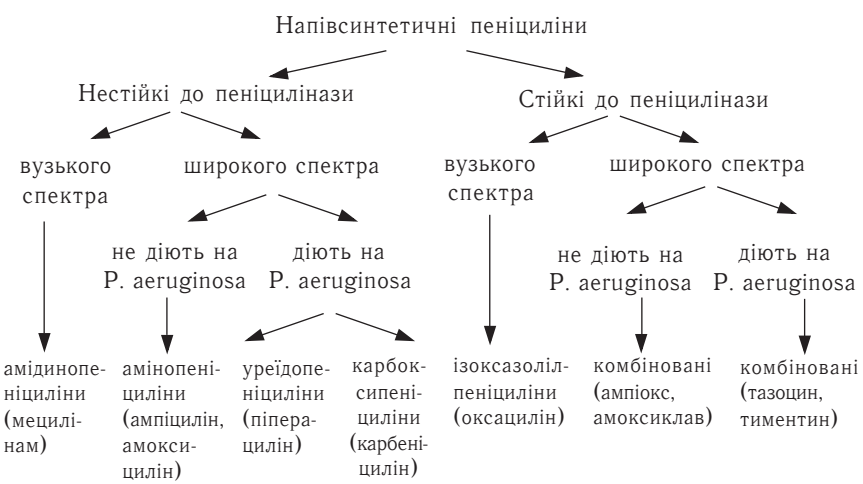

Рис. 2. **Особливості спектра дії напівсинтетичних пеніцилінів** (В.П.Пішак, І.І.Заморський, 2001).

ЦЕФАЛОСПОРИНИ

Цефалоспорини – ряд природних і численних напівсинтетичних бета-лактамних антибіотиків, які є біциклічними сполуками, що складаються з β-лактамного і дигідротіазинового кілець, які утворюють 7-аміноцефалоспоринову кислоту – спільне ядро молекули всіх цефалоспоринів. Перші цефалоспорини з'явились понад 40 років тому. Сьогодні вони займають одне з провідних місць у клінічній та амбулаторній практиці, в тому числі застосовуються при найтяжчих формах інфекційних процесів.

Із понад 60 існуючих у світі оригінальних цефалоспоринів в Україні зареєстровано препарати, які у таблиці 14 позначено зірочкою. Якщо ж урахувати торгівельні назви, цефалоспоринів різних генерацій у нашій країні налічується близько 50 (табл. 15).

Таблиця 14. **Класифікація цефалоспоринів**
(С.В. Яковлев, 1999; зі змінами)

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

Таблиця 15. **Оригінальні препарати цефалоспоринів та їх аналоги, які зареєстровані та дозволені для медичного застосування в Україні**

Міжнародна назва	Торгівельна назва аналогів
Цефазолін	Золфін, іфізол, кефзол, рефлін, тотацеф, цезолін, цефазолін-КМП, цефазолін-ТЕВА, цефамезин, цефазолін "Біохемі"
Цефалексин	Лексин-125, лексин-250, лексин-500, орацеф, оспексин, споридекс, цефабене, цефаклен, цефалексин-250, цефалексин-ТЕВА, кефексин, піасан, палітрекс
Цефрадин	Сефрил А, сефрил
Цефадроксил	Біодроксил, дурацеф
Цефаклор	Альфацет, біклор, верцеф, цеклор
Цефуроксим	Зинацеф, зиннат, йокель, цефуроксим "Біохемі"
Цефамандол	Мандол, цефамандол
Цефокситин	Мефоксин
Цефтріаксон	Іфіцеф, лендацин, офрамакс, роцефін, цефтріаксон-КМП, мегіон, терцеф, цефтріаксон-МІЛІ, тефтріаксон
Цефотаксим	Клафоран, спірозин, талцеф, тарцефоксим R, факоцеф, цефантрал, цефотаксим-КМП, цефотам, цефотаксим-МІЛІ
Цефоперазон	Медоцеф, цефобід, цефоперазон-КМП
Цефтазидим	Фортум, цефтазидим-КМП
Цефтибутен	Цедекс
Цефіксим	Цефіксим-КМП*
Цефпіром	Кейтен, цефром
Цефепім	Максипім
Цефпірамід	Таміцин
Цефподоксим	Орелокс

За своїм **протимікробним спектром** цефалоспорини різних поколінь істотно відрізняються (табл. 16).

Так, для цефалоспоринів I генерації характерна висока активність переважно відносно грампозитивних бактерій (стафіло-, стрептококів, в тому числі госпітальних штамів). Їх активність щодо грамнегативних бактерій обмежена (достатньо чутливі лише E. coli, Salmonella spp., Shigella spp., P. mirabilis) у зв'язку з тим, що препарати легко гідролізуються бета-лактамазами цих збудників.

Таблиця 16. **Антимікробний спектр цефалоспоринів**
(С.В. Яковлев, 1999, 2001)

Покоління цефалоспоринів	Активність відносно		Стійкість до бета-лактамаз	
	грампозитивних бактерій	грамнегативних бактерій	стафілококів	грамнегативних бактерій
I	+++	+ / –	++	–
II	++	+	++	+ / –
III	+	+++	+	+
IV	++	+++	++	++

Препаратам цефалоспоринів II генерації, порівняно з цефалоспоринами I покоління, притаманний більший вплив на грамнегативні бактерії (насамперед H. influenzae) та анаероби і дещо менша дія на стафілококи і стрептококи. Вони недостатньо впливають на ряд грамнегативних мікроорганізмів – збудників госпітальних інфекцій: Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., Klebsiella spp., P. vulgaris, P. rettgeri. Разом з тим, природну резистентність до Ц II покоління мають Pseudomonas spp. та Acinetobacter spp.

Цефалоспорини III генерації мають високу активність відносно більшості грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі штамів мікроорганізмів, які резистентні до інших антибіотиків, внутрішньолікарняних штамів (Pseudomonas spp., Proteus spp., Bacteroides spp.); деякі цефалоспорини III покоління проявляють антисинькгнійну активність. За силою впливу на P. aeruginosa цефалоспорини III генерації можна розмістити у такий ряд: цефтазидим > цефоперазон > цефтріаксон > цефотаксим. Цефалоспорини III покоління недостатньо впливають на стафілококи і непіогенні стрептококи, ентерококи (при захворюваннях, викликаних цими мікроорганізмами, цефалоспорини III покоління призначати не слід).

Цефалоспорини IV генерації поєднують активність представників III покоління відносно грамнегативних мікроорганізмів (родина Enterobacteriaceae, Neisseriaceae, H. influenzae, M. catarrhalis, Pseudomonas spp., Acinetobacter spp.) та специфічну дію препаратів цефалоспоринів I і II генерацій щодо грампозитивних мікроорганізмів (метициліночутливих стафілококів, стрептококів) та

деяких грампозитивних анаеробів, не впливають на Bacteroides spp. Їх активність щодо грамнегативних бактерій не поступається найбільш ефективним цефалоспоринам III генерації, фторхінолонам та карбапенемам. Не дивлячись на активність цефалоспоринів IV покоління відносно деяких анаеробів, вони не діють на найчастіших збудників анаеробних інфекцій черевної порожнини та ран, тому в таких випадках їх необхідно поєднувати із антианаеробними засобами (лінкозамідами, метронідазолом).

Стійкі до β-лактамаз, в тому числі розширеного спектра дії, в зв'язку з чим цефалоспорини IV генерації активні відносно штамів, які резистентні до цефалоспоринів III генерації.

До цефалоспоринів із значною антианаеробною активністю (***цефаміцинів***) належать ***цефокситин, цефотетан, цефметазол***. Найбільш активними цефалоспоринами відносно P. aeruginosa та інших неферментуючих мікроорганізмів є ***цефтазидим, цефоперазон, цефепім*** та ***сульперазон***.

Відомо, що вторинна резистентність до цефалоспоринів розвивається повільно. Це твердження не стосується цефалоспоринів III покоління, які мають властивість індукувати продукцію бета-лактамаз і, за існуючими прогнозами, у першому десятиріччі XXI століття стануть малоефективними, особливо у лікуванні нозокоміальних інфекцій. Так, у 80-ті роки XX ст. більшість госпітальних штамів мікроорганізмів проявляли високу чутливість до цефалоспоринів III генерації. В останнє десятиліття спостерігається зростання резистентності грамнегативних мікроорганізмів до цефалоспоринів III покоління. У цих процесах відіграє важливу роль поява штамів збудників, які продукують бета-лактамази розширеного спектра дії. Зокрема, у процесі лікування цефалоспоринами III генерації пацієнтів з тяжкими госпітальними пневмоніями або сепсисом, які викликані Enterobacter spp. і Serratia marcescens, вже протягом 3-5 днів можуть виникати штами цих мікроорганізмів – гіперпродуценти хромосомних бета-лактамаз. В основі розвитку цього явища лежать мутації у регуляторних відділах геному, що призводить до дерепресії синтезу ферментів. Такі штами Enterobacter spp., нечутливі до цефалоспоринів III генерації, на сьогодні зустрічаються у європейських клініках у 30-60 % випадків. Інший механізм резис-

тентності до всіх цефалоспоринів III покоління – це продукція плазмідних бета-лактамаз розширеного спектра, який найчастіше реєструється у Klebsiella spp. (у 30 % випадків).

Фармакокінетика. Всмоктуваність цефалоспоринів, які застосовуються всередину, має значні індивідуальні коливання – від 40 до 95 % і, як правило, не залежить від вживання їжі (табл. 17).

Зв'язування з білками плазми значно коливається: від 15 до 90 %. Наприклад, цефотаксим і цефтріаксон, обидва цефалоспорини III покоління, зв'язуються, відповідно, на 20-40 % та 80-95 %. Широкий розподіл в організмі дає можливість лікувати цефалоспоринами хворих із різною локалізацією інфекції, у тому числі в кістках і м'яких тканинах. Цефалоспорини III генерації краще, ніж засоби IV і, особливо, II і I поколінь, долають ГЕБ і можуть використовуватись при менінгітах, спричинених N. meningitidis, H. influenzae, резистентним до пеніциліну S. pneumoniae.

Відрізняються цефалоспорини і за часом збереження терапевтичної концентрації у плазмі крові, тому кратність їх введення в організм є різною. Так, час збереження терапевтичної концентрації у цефалоспоринів I покоління становить 3-4 год, їх вводять 6 разів на добу, у препаратів II покоління 6-8 год (їх вводять 3 рази на добу), у III покоління – 12-24 год (їх вводять 1-2 рази на добу), у IV покоління – 8-12 год (вводять 2-3 рази на добу).

Тільки 2 препарати – цефалотин і цефотаксим – дезацетилюються у печінці та нирках. Метаболіти, які утворилися, частково зберігають свою активність. Решта цефалоспоринів виводяться у незміненому вигляді через нирки. Екскреція препаратів I покоління відбувається шляхом канальцевої секреції, тому вони є небезпечними у плані розвитку нефротоксичності. Препарати II і IV поколінь виводяться шляхом клубочкової фільтрації. Частково у виведенні цефалоспоринів IV покоління відіграє роль і печінка. Елімінація цефалоспоринів III генерації здійснюється нирками та печінкою. Тому при нирковій недостатності не потрібна корекція доз цефалоспоринів III покоління і лише при тяжкій її формі (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) проводять корекцію доз цефалоспоринів IV генерації. У таблиці 17 представлено фармакокінетичні особливості основних цефалоспоринів.

Таблиця 17. **Фармакокінетика цефалоспоринів**
(The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2001; зі змінами)

Препарати	Доза (г)	Шлях введення	Перорально		Cm (мг/л)	Зв'язування з білками крові (%)	$T_{1/2}$ (год)	Екскреція з жовчю[1] (%)
			БД (%)	Прийман ня з їжею				
I генерація								
Цефадроксил	0,5	п/о	90	+	16	20	1,5	22
Цефазолін	1,0	в/в, в/м			188	73-87	1,9	29-300
Цефалексин	0,5	п/о	90	+	86	5-15	1,0	216
Цефрадин	0,5	п/о	90	–	16	6-20	1,3	10-400
II генерація								
Цефаклор	0,5	п/о	93	–	9,3	22-25	0,8	> 60
Цефамандол	2,0	в/в, в/м			165	56-78	1,0	300-400
Цефоніцид	1,0	в/в, в/м			220	98	4,0	< 10
Цефотетан	1,0	в/в, в/м			124	78-91	4,2	2-21
Цефокситин	1,0	в/в, в/м			110	65-79	0,8	280
Цефпрозил	0,5	п/о	95	+	10,5	36-65	1,3-1,8	н.д.
Цефуроксим	1,5	в/в, в/м			100	33-50	1,5	35-80
Цефуроксим аксетил	0,25	п/о	52	+	4,1	50	1,5	н.д.
Лоракарбеф	0,2	п/о	90	–	8	25	1,2	н.д.
III генерація								
Цефдинір	0,3	п/о	25	–	1,6	60-70	1,7	н.д.
Цефіксим	0,4	п/о	50	+	3-5	65	3,1	800
Цефоперазон	1,0	в/в, в/м			153	82-93	1,9	800-1200
Цефотаксим	1,0	в/в, в/м			100	30-51	1,5	15-75
Цефподоксим проксетил	0,2	п/о	46	+	2,9	40	2,4	115
Цефтазидим	1,0	в/в, в/м			60	< 10	1,8	13-54
Цефтибутен	0,4	п/о	80	–	15	65	2,4	н.д.
Цефтизоксим	1,0	в/в, в/м			132	30	1,7	344-82
Цефтріаксон	1,0	в/в, в/м			150	85-95	8	200-500
IV генерація								
Цефепім	2,0	в/в			193	20	2,0	5
Цефпіром	1,0-2,0	в/в				10	2,6	4

Примітки: н.д. – немає даних; C_m – максимальна концентрація у сироватці крові; [1] – максимальна концентрація у жовчі поділена на максимальну концентрацію у сироватці крові х 100.

Показання до застосування. Антибіотики цефалоспоринового ряду в наш час посідають провідне місце у лікуванні різноманітних інфекцій в умовах стаціонару. У більшості випадків їм віддається перевага у схемах початкової емпіричної терапії інфекцій різної локалізації. Це зв'язане з широким спектром їх антибактеріальної активності, оптимальними фармакокінетичними характеристиками, порівняно доброю переносимістю хворими, навіть при застосуванні максимальних доз препаратів. Їх можна поєднувати для розширення спектра антибактеріальної активності з іншими антибіотиками, особливо у разі тяжких інфекційних процесів, спричинених асоціаціями полірезистентних мікроорганізмів. Цефалоспорини IV покоління, насамперед, показані для емпіричної терапії тяжких госпітальних інфекцій, враховуючи їх широкий антимікробний спектр та порівняно невисокий рівень резистентності до них мікроорганізмів. До таких інфекцій належать пневмонія з тяжким перебігом, у тому числі вентилятор-асоційована, сепсис, інтраабдомінальні та гінекологічні інфекції (у поєднанні з антианаеробними засобами), інфекції у відділенні інтенсивної терапії, інфекції в онкологічних хворих, інфекції у хворих з агранулоцитозом (у поєднанні з аміноглікозидом амікацином).

Цефалоспорини IV генерації стають засобами вибору у разі інфекцій, викликаних грамнегативними мікроорганізмами, які мають високий рівень резистентності до цефалоспоринів III покоління, насамперед, Enterobacter spp., S. marcescens та інших Enterobacteriaceae.

Цефазолін (золфін, іфізол, кефзол, рефлін, тотацеф, цезолін, цефазолін-КМП, цефазолін-ТЕВА, цефамезин, цефазолін "Біохемі") – цефалоспорин I генерації широкого спектра дії. Активний відносно оксациліночутливих стафілококів, стрептококів (за винятком S. faecalis), ряду грамнегативних мікроорганізмів (E. coli, P. mirabilis та P. vulgaris, Klebsiella spp., H. influenzae, Enterobacter aerogenes). Не діє на оксацилінорезистентні стафілококи, пеніцилінорезистентні пневмококи, ентерококи, H. Influenzae, на інші грамнегативні ентеробактерії, бактероїди, стійкі індолпозитивні штами протея (P. rettgeri, P. morganii), P. aeruginosa, на рикетсії, віруси, найпростіші, гриби. Проявляє бактерицидну дію, пригнічує синтез

клітинної стінки бактерій. Зруйновується бета-лактамазами грамнегативних бактерій.

Фармакокінетика. При внутрішньом'язовому введенні цефазоліну максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1 год; при внутрішньом'язовому та внутрішньовенному застосуванні препарату ефективна концентрація в плазмі крові зберігається протягом 8-12 год. Виводиться з організму через нирки шляхом клубочкової фільтрації та секреції у просвіт канальців. Добре проникає в органи та тканини, легко долає плацентарний бар'єр.

Показання до застосування. Цефазолін показаний при захворюваннях, викликаних чутливими мікроорганізмами: позалікарняних інфекціях шкіри та м'яких тканин, гострому маститі, нетяжких післяопераційних ранових інфекціях (у комбінації з аміноглікозидами), гострому остеомієліті, – для передопераційної профілактики у хірургії, при стафілококових інфекціях, викликаних чутливими до оксациліну штамами.

Препарат вводять по 0,25-0,5 г кожних 8 год внутрішньом'язово або внутрішньовенно (струменем або краплинно) при інфекціях, викликаних грампозитивними мікроорганізмами, та по 0,5-1,0 г кожних 6-8 год – при захворюваннях, спричинених грамнегативною чутливою мікрофлорою. При інфекціях дихальних шляхів, викликаних пневмококами, інфекціях сечостатевої системи (в тому числі при гонореї) препарат застосовують по 0,5-1,0 г кожних 12 год.

Цефазолін протипоказаний при гіперчутливості до бета-лактамних антибіотиків, з обережністю його використовують у хворих з нирковою недостатністю та при захворюваннях кишечника.

Взаємодія. При поєднаному застосуванні з лікарськими засобами, які блокують канальцеву секрецію, зростає ризик токсичних реакцій, з непрямими антикоагулянтами – підсилюється антикоагулянтний ефект.

Цефалексин (лексин-125, лексин-250, лексин-500, орацеф, оспексин, споридекс, цефабене, цефаклен, цефалексин-250, цефалексин-ТЕВА, кефексин, піасан, палітрекс) – цефалоспориновий антибіотик I генерації широкого спектра дії.

Спектр антибактеріальної активності: грампозитивні коки – S. pyogenes, S. viridans, S. agalactiae, S. pneumoniae (пеніциліночутливі штами), S. aureus, Staphylococcus spp. (оксациліночутливі штами), стрептококи (за винятком ентерококів), паличка дифтерії. Активний відносно деяких грамнегативних мікроорганізмів: менінгококів, гонококів, шигел, сальмонел, кишечної палички (в наш час більшість госпітальних штамів E. coli не чутливі до цефалексину). Не діє на синьогнійну паличку, індолпозитивні штами протея, анаеробні мікроорганізми. Механізм бактерицидної дії препарату зумовлений пошкодженням клітинної мембрани бактерій на стадії розмноження.

Фармакокінетика. Цефалексин стійкий у кислому середовищі. При прийманні всередину натще препарат швидко (через 1,5-2 год) і майже повністю (95 %) всмоктується. Ефективна концентрація цефалексину зберігається в крові протягом 4-6 год. Біля 80 % препарату виводиться з організму через нирки у незміненому вигляді.

Показання до застосування цефалексину: ЛОР-інфекції (отити, синусити, стрептококові тонзиліти, фарингіти), гострий пієлонефрит, цистит, простатит, нетяжкі позалікарняні інфекції шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів та інші захворювання, спричинені чутливими мікроорганізмами.

Препарат застосовують всередину (в капсулах або у вигляді пероральної суспензії) по 0,25-0,5 г 4 рази на добу, незалежно від вживання їжі. Суспензія, яку готують з порошку, що випускається у флаконах, може зберігатися у холодильнику протягом тижня.

Цефалексин не рекомендують призначати вагітним жінкам, під час лактації, дітям віком до 6 місяців. З обережністю його використовують при порушенні функції нирок, при псевдомембранозному коліті в анамнезі.

Цефуроксим аксетил (зинацеф, зиннат, йокель, цефуроксим "Біохемі") – цефалоспорин II покоління, призначений для перорального приймання. Діє бактерицидно.

Має широкий спектр антимікробної активності. Впливає на багато мікроорганізмів, які продукують бета-лактамази і які є резистентними до ампіциліну та амоксициліну. Найбільш актив-

ний відносно грампозитивних коків – стафілококів, в тому числі S. aureus, Staphylococcus spp. (за винятком оксациліно-резистентних штамів); S. pneumoniae (пеніциліночутливі штами) та інших b-гемолітичних стрептококів, стрептококів групи B; деяких грамнегативних бактерій (H. influenzae, M. catarrhalis, E. coli, Klebsiella spp., P. mirabilis, P. rettgeri, Providencia spp.); анаеробів (Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Clostridium spp., Bacteroides spp., Fusobacterium spp.).

Фармакокінетика. Після приймання всередину препарат швидко гідролізується у слизовій оболонці кишечника й у вигляді цефуроксиму поступає у системний кровотік, де через 2-3 год створюється його максимальна концентрація. Виводиться з організму через нирки у незміненому вигляді.

Цефуроксим аксетил застосовують при позалікарняних інфекціях: бронхітах, запаленні легень (при емпіричній терапії позалікарняної пневмонії він є одним із засобів вибору), отиті, синуситі, тонзиліті, фарингіті, циститі, уретриті, пієлонефриті, інфекціях шкіри та м'яких тканин.

Препарат призначають всередину після їди по 0,5 г 2 рази на добу (при тяжких інфекціях дозу збільшують до 1,0 г 2 рази на добу).

Існує препарат цефуроксим (зинацеф, кетоцеф), призначений для парентерального (внутрішньом'язового або внутрішньовенного) введення, який за спектром антимікробної активності не відрізняється від цефуроксиму аксетилу. Крім вищеперелічених випадків, зинацеф також може бути використаний при гострому остеомієліті, септичному артриті, позалікарняних інтраабдомінальних інфекціях (у поєднанні з лінкозамідами чи метронідазолом), для профілактики інфекцій при оперативних втручаннях.

Взаємодія. Між ін'єкційною формою цефуроксиму та аміноглікозидами чи розчином натрію гідрокарбонату спостерігається фармацевтична несумісність (не можна вводити в одному шприці). При поєднанні з петлевими діуретиками знижується виведення цефуроксиму через нирки.

З обережністю необхідно призначати при нирковій недостатності, при вагітності, при лактації.

Цефотаксим (клафоран, спірозин, талцеф, тарцефоксим R, факоцеф, цефантрал, цефотаксим-КМП, цефотам, цефотаксим-МІЛІ) – цефалоспорин III генерації, широкого спектра дії.

Спектр дії. Найбільш активний відносно грамнегативної мікрофлори: N. gonorrhoeae, N. meningitidis, H. influenzae, M. catarrhalis, Enterobacteriaceae (E. coli, Proteus spp., Shigella spp., Salmonella spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp.). Впливає бактерицидно на деякі грампозитивні мікроорганізми: стафілококи (S. aureus, в тому числі пеніциліназоутворюючі, S. epidermidis), стрептококи (S. pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae), B. subtilis. Діє на анаеробні мікроорганізми: бактероїди, C. perfringens, пептококи, пептострептококи тощо.

Фармакокінетика. При внутрішньом'язовому введенні цефотаксиму максимальна концентрація у плазмі крові спостерігається через 30 хв, ефективна концентрація зберігається понад 12 год. Препарат добре проникає в органи та тканини, виявляється у бактерицидних кількостях у перитонеальній, синовіальній та плевральній рідинах. Виводиться з організму через нирки у незміненій формі (30-50 %) та у вигляді активних метаболітів.

Застосовують цефотаксим при позалікарняній пневмонії з тяжким перебігом, ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів, позалікарняних інтраабдомінальних інфекціях (у поєднанні з лінкозамідами чи метронідазолом), при госпітальних інтраабдомінальних інфекціях з нетяжким перебігом, гнійному менінгіті, гострій гонореї, післяопераційних інфекціях шкіри та м'яких тканин, генералізованому сальмонельозі.

Препарат вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно (струменем повільно або краплинно) по 1,0 г 2 рази на добу (у тяжких випадках дозу збільшують до 2,0 г 3-4 рази на добу, але не більше максимальної добової дози 12,0 г). При порушенні функції нирок дози цефотаксиму (як і інших цефалоспоринів) зменшують відповідно до кліренсу креатиніну.

Взаємодія. З аміноглікозидами та іншими антибіотиками спостерігається фармацевтична несумісність (не застосовувати в одному шприці або крапельниці). При поєднанні з нестероїдними протизапальними засобами та антиагрегантами зростає ризик

кровотеч; з ліками, що блокують канальцеву секрецію, – гальмується виведення цефотаксиму.

Цефтріаксон (іфіцеф, лендацин, офрамакс, роцефін, цефтріаксон-КМП, мегіон, терцеф, цефтріаксон-МІЛІ, тефтріаксон) – цефалоспорин III покоління. Має широкий спектр дії: найбільш активний відносно грамнегативних мікроорганізмів – N. gonorrhoeae, N. meningitidis, H. influenzae, M. catarrhalis, Enterobacteriaceae (E. coli, Proteus spp., Shigella spp., Salmonella spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., Providencia spp., M. morganii). Діє на стрептококи, в тому числі на пеніциліназорезистентні S. pneumoniae. Не діє на оксацилінорезистентні стафілококи, ентерококи, P. aeruginosa, Bacteroides spp.

Фармакокінетика. Після внутрішньом'язового введення препарату ефективна концентрація у плазмі крові створюється через 1-1,5 год і зберігається протягом 24 год. Препарат добре проникає у всі тканини і рідини організму, в тому числі через ГЕБ (проникність зростає при запаленні мозкових оболонок).

Виділяється з організму в незміненому вигляді через нирки (60 %), частково – з жовчю.

Цефтріаксон застосовують при інфекціях, викликаних чутливими до нього мікроорганізмами, у тих же випадках, що й цефотаксим.

Препарат вводять внутрішньом'язово по 1-2 г 1 раз на добу при інфекціях середньої тяжкості та до 4 г на добу – при тяжкій формі захворювань. Для профілактики післяопераційних ускладнень його застосовують перед операцією в дозі 1-2 г та у післяопераційному періоді – 0,25 г. При неускладненій гонореї достатньо застосувати внутрішньом'язово одноразово 0,25-0,5 г цефтріаксону.

Небажане призначення препарату при вагітності і під час лактації, новонародженим до 7 днів, особливо недоношеним, при гіпербілірубінемії новонароджених, при ураженнях кишечника в анамнезі, зв'язаному із застосуванням антибіотиків. При порушенні функції нирок та печінки дозу необхідно коригувати.

Цефепім (максипім) – цефалоспориновий антибіотик IV генерації широкого спектра дії. Найбільш активний відносно грамнегативних мікроорганізмів – N. gonorrhoeae, N. meningitidis, H. influenzae, M. catarrhalis, Enterobacteriaceae (E. coli, Proteus spp., Shigella

spp., Salmonella spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., Providencia spp., M. morganii), грампозитивних коків – стрептококів, зокрема пневмококів (в тому числі пеніцилінорезистентних штамів), S. aureus. Цефепім проявляє помірну активність відносно коагулазонегативних стафілококів, грампозитивних анаеробів, P. aeruginosa, Acinetobacter spp. Не впливає на оксацилінорезистентні стафілококи, бактероїди.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення $T_{1/2}$ складає 2 год. Близько 20 % препарату зв'язані з білками плазми. Цефепім проникає через ГЕБ при менінгіті. 75-90 % препарату виводиться з сечею у незміненому вигляді.

Цефепім використовують при госпітальних інфекціях: пневмонії, в тому числі в пацієнтів, що знаходяться на ШВЛ, інфекціях сечовивідних шляхів, інтраабдомінальній та гінекологічній інфекції (у поєднанні з антианаеробними засобами), післяопераційній рановій інфекції, сепсисі, інфекціях у пацієнтів з нейтропенією, синьогнійній інфекції, при інфекціях, що викликані ентеробактеріями, резистентними до цефалоспоринів III генерації.

Препарат застосовують внутрішньовенно у добовій дозі 1-2 г (у дві ін'єкції), при нейтропенії – 2 г (у три ін'єкції).

З обережністю препарат необхідно призначати при вагітності і під час лактації, новонародженим, особливо недоношеним, при гіпербілірубінемії новонароджених, при коліті в анамнезі.

Цефпіром (цефром, кейтен) – цефалоспориновий антибіотик IV генерації широкого спектра дії. Високоактивний відносно грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів (аеробних та анаеробних). Більшою мірою, ніж цефалоспорини III покоління, стійкий до бета-лактамаз, що продукують грамнегативні бактерії. Не впливає на метицилінорезистентні стафілококи. Діє на Proteus всіх видів, штами Serratia, E. coli, Bacteroides, Klebsiella. Активний відносно пневмококів, в тому числі штамів, які мають низьку чутливість до бензилпеніциліну. Ефективно діє на мікроорганізми, які стійкі до пеніцилінів, еритроміцину, тетрациклінів, левоміцетину, аміноглікозидів.

Фармакокінетика. При внутрішньовенному введенні терапевтична концентрація препарату в крові зберігається протягом 12 год. Виділяється через нирки, частково – з жовчю.

Застосовують цефпіром для емпіричної терапії госпітальних інфекцій (пневмонії тяжкого перебігу, інтраабдомінальних та гінекологічних інфекцій), інфекцій у відділеннях інтенсивної терапії, у хворих з агранулоцитозом при появі температурної реакції, при процесах, спричинених грамнегативними збудниками, які мають високу стійкість до цефалоспоринів III генерації.

Препарат вводять внутрішньовенно струменем чи краплинно або внутрішньом'язово по 2,0 г 2 рази на добу, при порушенні функції нирок по 0,5-1,0 г 2 рази на добу.

Небажане призначення препарату при вагітності і під час лактації, новонародженим до 7 днів, особливо недоношеним, при гіпербілірубінемії новонароджених, при ураженнях кишечника в анамнезі, зв'язаному із застосуванням антибіотиків.

Побічна дія цефалоспоринів. Найбільше значення має така побічна дія цефалоспоринів: алергічні реакції, гематологічні реакції, порушення функції печінки, нефротоксичність, дисбіоценоз та суперінфекція, місцеві реакції (результат подразнюючої дії), вплив на центральну нервову систему.

Алергічні реакції при застосуванні цефалоспоринів зустрічаються у 2-18 % пацієнтів. Відповідно до ступеня ризику побічної дії препарати можна розмістити у такий ряд: цефтріаксон > цефоперазон > цефокситин > цефтазидим > цефотаксим > цефуроксим. Найчастіше розвиваються макуло-папульозні чи кіроподібні висипки на шкірі, лихоманка. Рідше зустрічаються кропив'янка, сироваткоподібні реакції (особливо при призначенні цефаклору) та анафілактичний шок, імунні цитопенії та гострий інтерстиціальний нефрит. Порівняно з препаратами I (цефалотин, цефазолін, цефалексин, цефадроксил) і II (цефамандол, цефуроксим) поколінь, ймовірність генералізованих IgE-опосередкованих системних реакцій при застосуванні засобів III покоління є нижчою. При проведенні терапії будь-яким цефалоспорином слід враховувати можливість перехресної алергії з пеніцилінами, яка спостерігається у 5-18 % випадків і завдячує спільній хімічній будові (наявність бета-лактамного кільця) антибіотиків цих двох груп. Перехресна алергія з пеніцилінами здебільшого спостерігається при застосуванні цефалоспоринів I генерації і є мінімальною для засобів

III-IV генерацій. Разом з тим, пацієнтам, в яких в анамнезі відмічались IgE-опосередковані алергічні реакції на пеніциліни (анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, кропив'янка тощо), цефалоспорини протипоказані. Не можна відкидати можливість виникнення перехресної алергічної реакції між цефалоспоринами та іншими бета-лактамними препаратами: карбапенемами (тієнам, меропенем), монобактамами (азтреонам), карбацефемами (лоракарбеф), клавулановою кислотою та її похідними – амоксицилін/клавуланатом (амоксиклав, енханцин, аугментин) та ін.

Цефалоспорини, особливо I-II поколінь, можуть викликати геморагії, які є наслідком пригнічення функціональної активності тромбоцитів і сповільнення коагуляції крові. Цефалоспорини III покоління, особливо цефотаксим, цефоперазон, латамоксеф, також цефотетан, цефамандол (II покоління) та цефалотин (I покоління) та ін., можуть діяти подібно до антикоагулянтів непрямої дії, гальмуючи печінкову епоксидредуктазу у циклі вітаміну К, що супроводжується розвитком геморагічних діатезів. Такі геморагії необхідно усувати призначенням вітаміну К. У патогенезі підвищеної кровоточивості, яка виникає під впливом цефалоспоринів (найчастіше при лікуванні цефазоліном і цефамандолом), також відіграє роль утворення антитіл проти V, VIII факторів згортання, гальмування перетворення фібриногену на фібрин. Зниження згортання крові частіше розвивається при призначенні цефалоспоринів пацієнтам з недостатнім харчуванням, захворюваннями печінки, коли відмічаються низький вміст вітаміну К і гіпопротромбінемія.

Дискразії крові (лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія) при застосуванні цефалоспоринів виникають порівняно рідко, частіше – при призначенні цефалотину, цефалексину, при застосуванні великих доз цефалоспоринів. Зменшення кількості нейтрофілів може виникати раптово після 9-28 днів застосування препарату, частіше – через 3 тижні. Після відміни препаратів кількість нейтрофілів у крові відновлюється.

У процесі призначення цефалотину, цефамандолу, цефотаксиму, цефтазидиму нерідко спостерігаються позитивні результати проби Кумбса. При цьому у більшості пацієнтів автоімунна гемолітична анемія не розвивається, тому пишуть про "несправж-

ню позитивну реакцію Кумбса". При лікуванні цефалексином, цефуроксимом, цефоперазоном, цефтибутеном описані випадки гострого внутрішньосудинного гемолізу.

При застосуванні цефалоспоринів (частіше цефалексину) всередину виникають подразнення слизової оболонки травного каналу з розвитком нудоти, рідко – блювання, спотворення смакових відчуттів, діареї. Остання може зникати самостійно навіть при продовженні приймання препарату.

При внутрішньом'язовому введенні цефалоспоринів відмічається болючість і асептичне запалення у місці ін'єкції внаслідок подразнюючої дії. При внутрішньовенному введенні цефалоспоринів може спостерігатися флебіт та тромбофлебіт (особливо при застосуванні цефалотину, цефотаксиму, цефепіму). При застосуванні забуферених розчинів та внутрішньовенному повільному (протягом 5-10 хв), ще краще – краплинному, введенні препаратів частота цього ускладнення зменшується. Засоби III-IV покоління викликають цю побічну дію рідше.

Дисбактеріоз та суперінфекція вважаються одними з найбільш небезпечних ускладнень при застосуванні цефалоспоринів і частіше розвиваються при застосуванні препаратів всередину (цефалексину, цефаклору, цефуроксиму аксетилу та ін.), хоча не виключена їх поява і при парентеральному введенні препаратів. Описані випадки виникнення псевдомембранозного коліту (з цефалоспоринів, які вводять парентерально, найчастіше його викликає цефотаксим), що пов'язано з інтенсивним розмноженням у просвіті кишечника ентеротоксигенних клостридій (C. difficile). Для їх пригнічення використовують ванкоміцин (чи тейкопланін), метронідазол, для зв'язування їх токсину – холестирамін.

Для цефалоспоринів, особливо I покоління, які виділяються з організму шляхом екскреції нирковими канальцями, характерний негативний вплив на функцію нирок. У цьому випадку нефротоксичність препаратів (цефаклору, цефалотину, цефазоліну) зв'язана з їх здатністю накопичуватись у клітинах епітелію ниркових канальців і пригнічувати в них мітохондріальне дихання. Цефалоридин затримується у клітинах епітелію ниркових канальців, перетворюючись за участю цитохрому Р-450 на цитотоксичні епокси-

ди. Результатом негативного впливу цефалоспоринів на нирки може бути розвиток гострого інтерстиціального нефриту, гострого канальцевого некрозу з наступною олігурією та уремією, які можуть бути як оборотними, так і необоротними. Цефалексин, який на 70-80 % екскретується із сечею і часто призначається при інфекціях сечовивідних шляхів, може спричинити розвиток гематурії та оборотну неолігуричну ниркову недостатність.

Гепатотоксичність цефалоспоринів (цефоперазону, цефтріаксону, цефтазидиму, цефуроксиму) проявляється у вигляді підвищеного виходу печінкових ферментів (амінотрансфераз, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази) у кров, безжовтяничного гепатиту і внутрішньопечінкового холестазу. При ультразвуковому обстеженні іноді виявляють псевдохолелітіаз ("тіні" у жовчному міхурі, які зникають після відміни цефалоспоринів). Однак при наявності в анамнезі жовчнокам'яної хвороби вона може загострюватись. У дітей до року описаний розвиток ядерної жовтяниці.

Застосування цефалоспоринів (цефалоридину, цефалексину та ін.) у великих дозах може спричинити енцефалопатію протягом 12-72 год після початку лікування. При цьому відмічаються ністагм, порушення поведінки, галюцинації, гіперрефлексія; міоклонічні, фокальні, генералізовані судоми та кома. Це ускладнення є результатом антагонізму цефалоспоринів із ГАМК і припинення її гальмівного впливу на передачу нервових імпульсів у центральній нервовій системі. Тому при застосуванні великих доз цефалоспоринів необхідно одночасно вводити сибазон або фенобарбітал. Судомні реакції можуть виникати при застосуванні цефазоліну при нирковій недостатності, якщо не здійснити необхідну корекцію його дози.

Дисульфірамоподібна, або антабусоподібна, реакція (нудота, блювання, діарея, почервоніння обличчя, тахікардія, зниження артеріального тиску тощо) розвивається при вживанні алкогольних напоїв під час лікування цефалоспоринами і є наслідком гальмування активності дегідрогенази ацетальдегіду. Моксалактам, цефоперазон, цефменоксим такої реакції не викликають.

Застосування цефалоспоринів при вагітності не протипоказане. Разом з тим, в усіх випадках перед початком терапії небхідно зважи-

ти її користь і можливий ризик. Більшість препаратів з групи цефалоспоринів не впливають негативно на немовлят при виділенні з грудним молоком. Але слід бути обережним при застосуванні матерями цефоперазону, цефтріаксону, цефуроксиму. Оскільки для цефалоспоринів III генерації (півоксил, цефетамет, цефтибутен, цефіксим) відсутні відповідні клінічні дані, їх при лактації призначати не слід.

Взаємодія з препаратами інших фармакологічних груп. Цефалоспорини I покоління не можна поєднувати з поліміксинами, амфотерицином В, фуросемідом, етакриновою кислотою, індометацином (зростає ризик нефротоксичності). Цефалоспорини інших поколінь у разі необхідності можна комбінувати з аміноглікозидами для розширення спектра і потенціювання антибактеріальної дії, але таке комбінування повинно бути обгрунтованим і поєднуватись з ретельним контролем функції нирок.

Цефалоспорини не можна вводити в одному шприці (у системі для внутрішньовенної інфузії) з аміноглікозидами (хімічна взаємодія супроводжується утворенням неактивних метаболітів) та з еуфіліном (препарати випадають в осад).

МОНОБАКТАМИ

Особливість структури молекули антибіотиків класу монобактамів полягає в тому, що в її основі лежить просте β-лактамне кільце, яке, на відміну від пеніцилінів і цефалоспоринів, не з'єднане з тіазолідиновим кільцем.

Азтреонам (азактам) – антибіотик класу монобактамів, який має обмежене застосування. Активний винятково відносно грамнегативних бактерій, особливо родини Enterobacteriaceae, у тому числі кишкової палички, клебсієл, протея та синьогнійної палички. Але до нього практично резистентні стафілококи, пневмококи, S. faecalis, S. pyogenes, бактероїди та інші анаероби. Відносно грамнегативних бактерій ефективність азтреонаму ідентична ефективності цефалоспоринів III покоління. Стійкий до бета-лактамаз.

Фармакокінетика. Із шлунково-кишкового тракту всмоктується близько 20 % препарату. Частіше застосовується парентераль-

но. Добре проникає в усі тканини, в тому числі через ГЕБ (при менінгіті). Виводиться, в основному, з сечею у незміненому вигляді.

Використання. При госпітальних інфекціях різної локалізації, викликаних грамнегативними мікроорганізмами, азтреонам часто поєднують з аміноглікозидами, кліндаміцином, метронідазолом, ванкоміцином. При інфекції сечовивідних шляхів його використовують як засіб емпіричної терапії.

Вводять азтреонам внутрішньовенно або внутрішньом'язово по 1,0-2,0 г 4 рази на добу, при інфекційному процесі, викликаному P. aeruginosa, – по 2,0-3,0 г 4 рази на добу.

Побічна дія. Алергічні реакції (кропив'янка, шкірний свербіж, еритема, еозинофілія, артралгії, васкуліт, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілактичний шок) спостерігаються рідше, ніж при застосуванні пеніцилінів та цефалоспоринів. Можуть бути нудота, блювання, діарея, але дисбактеріоз кишечника менш виражений, ніж при лікуванні цефалоспоринами. Водночас описуються випадки вагінального кандидозу та псевдомембранозного коліту. При внутрішньовенному введенні азтреонаму можуть виникати флебіти. Рідко спостерігаються головний біль, запаморочення, тромбоцитопенія, лейкопенія, порушення функції печінки та нирок.

Взаємодія. Спостерігається синергізм між азтреонамом та аміноглікозидами. Між ним та гепарином, іншими бета-лактамними антибіотиками існує фармацевтична несумісність (не можна поєднувати у розчинах). Зважаючи на рідкість перехресної алергії між азтреонамом і пеніцилінами чи цефалоспоринами, він може бути, за необхідності, з обережністю використаний у хворих, сенсибілізованих до цих антибіотиків.

КАРБАПЕНЕМИ (ТІЄНАМІЦИНИ)

До антибіотиків групи карбапенемів належать іміпенем, меропенем, ертапенем, паніпенем. Серед усіх бета-лактамних антибіотиків вони мають найширший спектр антибактеріальної активності.

Іміпенем. Механізм дії препарату, як і інших бета-лактамних антибіотиків, полягає у його зв'язуванні з ферментами, які

відповідають за синтез клітинної стінки (пеніцилінозв'язуючими білками – ПЗБ). Іміпенем – єдиний бета-лактамний антибіотик, який зв'язується з усіма ПЗБ, особливо інтенсивно з ПЗБ2. Якщо врахувати, що в бактеріальній клітині наявні лише 20 молекул цього ферменту (на відміну від ПЗБ1 і ПЗБ3, молекул яких нараховується до 1,5-2 тис.), стає зрозумілим, чому так швидко гинуть мікроорганізми під впливом іміпенему.

На сьогоднішній день іміпенем є одним з антибіотиків із найширшим **спектром дії**, який включає більшість аеробних і анаеробних грампозитивних і грамнегативних бактерій, у тому числі більшу частину видів, що продукують β-лактамази. Він активно впливає на більшість представників Enterobacteriaceae (E. coli, Proteus spp., K. pneumoniae, Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp.), на H. influenzae, Acinetobacter spp., S. pneumoniae, S. pyogenes, E. faecalis, S. aureus, S. epidermidis, на більшість анаеробів (B. fragilis, C. perfringens, Peptostreptococcus spp.).

Стійкі до іміпенему деякі резистентні до метициліну та оксациліну штами S. aureus, окремі штами стрептококів групи D (E. faecium), Corynebacterium spp., Mycobacterium spp., Flavobacterium spp., C. difficile, St. maltophilia, Chlamydia spp., Mycoplasma spp. Незважаючи на те, що іміпенем не належить до антисиньогнійних препаратів, до нього чутливі близько 80 % штамів синьогнійної палички.

Іміпенем та амікацин проявляють синергічну дію відносно штамів P. aeruginosa, які резистентні до іміпенему або амікацину. Активність іміпенему відносно анаеробів прирівнюється до активності метронідазолу, меропенему та переважає цефокситин та кліндаміцин.

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-лактамні антибіотики мають ПАЕ лише проти грампозитивних бактерій, іміпенем має ПАЕ відносно E. coli, P. aeruginosa, E. cloacae, K. pneumoniae.

Фармакокінетика. 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 ка-

нальців за участю ферменту дегідропептидази-1, 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 та прискорюється його виведення з сечею. Комплексний препарат називається ***тієнам***, ***примаксин***. $T_{1/2}$ іміпенему із сироватки крові дорівнює 1 год.

Показаннями до застосування іміпенему є монотерапія септицемії, нейтропенічної гарячки, ендокардиту; тяжких внутрішньочеревної, респіраторної, сечостатевої, гінекологічної інфекцій; інфекцій шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів. Препарат має високу ефективність при внутрішньогоспітальній інфекції.

Надзвичайно широкий спектр антимікробної активності іміпінему, невисокий рівень резистентності мікроорганізмів до нього дає можливість застосовувати препарат у режимі антибактеріальної монотерапії, в тому числі при тяжких інфекціях у відділеннях інтенсивної терапії. Показання до застосування і режим дозування іміпенему представлено у табл. 18.

У більшості випадків іміпенем застосовують внутрішньовенно (інфузія триває 30-60 хв) у добовій дозі 2-3 г, яку ділять на 3-4 введення. При внутрішньом'язовому введенні препарату добова доза дорівнює 1,0-1,5 г (інтервал між ін'єкціями може становити 12 год). Належить до часозалежних антибіотиків (див. табл. 1).

Побічні ефекти, які можуть спостерігатися при застосуванні іміпенему, – слабість, тремор, енцефалопатія із судомною реакцією, артеріальна гіпотензія, нудота, блювання, суперінфекція, у тому числі грибами роду кандида, діарея, псевдомембранозний коліт, флебіти, тромбофлебіти (при введенні у вену), тромбоцитоз, еозинофілія, підвищення активності печінкових ензимів у сироватці крові. Необхідно уникати змішування іміпенему-циластатину з аміноглікозидами в одному шприці (фізична несумісність). В цілому іміпенем добре переноситься хворими. Вказані побічні ефекти зустрічаються в 0,1-3,0 % випадків, явища дисбактеріозу – у 16 % хворих. Введення препарату в м'яз рідше супроводжується ускладненнями, ніж введення у вену.

Таблиця 18. **Показання до застосування та режим дозування іміпенему**

Показання до застосування	Режим дозування	Показання до застосування	Режим дозування
Нозокоміальна пневмонія	Внутрішньовенно: по 0,5 г 3-4 рази/добу * Внутрішньом'язово: по 0,5 г 2-3 рази/добу *	Вентилятор-асоційована пневмонія	Внутрішньовенно: по 1 г 3-4 рази /добу
Позалікарняна пневмонія тяжкого перебігу, яка потребує госпіталізації у ВІТ **		Тяжкі інфекції у хворих у ВІТ (абдомінальний, післяпологовий сепсис)	
Інтраабдомінальна інфекція		Інфекції у хворих із фебрильною нейтропенією	
Інфекція гінекологічна		Пневмонія у хворих на муковісцидоз	
Інфекція шкіри та м'яких тканин Остеомієліт		Інфекції, які спричинені P. aeruginosa ***	

Примітка: * – внутрішньом'язове введення іміпенему проводять при інфекціях середньої тяжкості; ** – іміпенем комбінують з парентеральними макролідами; *** – іміпенем комбінують з амікацином.

Інші карбапенеми (меропенем, ертапенем, паніпенем) мають подібну антибактеріальну активність, хоча ***меропенем*** більш ефективний відносно представників родини Enterobacteriaceae. Штами, для яких МІК меропенему становить < 4 мг/л, належать до чутливих, при МІК 8 мг/л – до штамів з проміжною чутливістю, > 16 мг/л – до резистентних. Оскільки меропенем не гідролізується нирковою дегідропептидазою, його не треба комбінувати з циластатином.

Меропенем є препаратом вибору для лікування нозокоміальних менінгітів, зважаючи на те, що, на відміну від тієнаму, він не знижує поріг судомної активності, не провокує судоми і може бути використаний у пацієнтів з будь-якою патологією ЦНС. Для ефективного лікування менінгітів є обов'язковим одночасне видалення сторонніх тіл (дренажів, шунтів, катетерів тощо). Є рекомендації з комбінованого парентерального введення меропенему та інтратекального застосування поліміксину В. Меропенем вводять внутрішньовенно болюсно або у вигляді інфузії (протягом 15-30 хв).

Клінічні та мікробіологічні дані свідчать, що лише застосування карбапенемів закономірно веде до зниження смертності тяжких хворих з інфекціями, що викликані збудниками, які виробляють бета-лактамази розширеного спектра і резистентні до Ц III-IV поколінь. Хоча переконливі докази раціональності комбінування у таких випадках карбапенемів з іншими антибіотиками відсутні, їх поєднання з амікацином для лікування тяжких інфекцій, викликаних продуцентами бета-лактамаз розширеного спектра, є синергічним і високоефективним.

Карбапенеми показані як засоби вибору для стартової терапії тяжких інфекцій у педіатрії: при вторинному перитоніті, госпітальному менінгіті та абсцесах мозку (меропенем!), септичних станах у дітей із нейтропенією.

Карбапенеми звичайно добре переносяться хворими. Разом з тим, з обережністю їх слід призначати при захворюваннях печінки (під контролем рівня трансаміназ та білірубіну). При гіперчутливості до інших бета-лактамних антибіотиків карбапенеми слід використовувати лише за життєвими показаннями.

Взаємодія. Між карбапенемами та гепарином, аміноглікозидами спостерігається фармацевтична несумісність (не вводити в одному шприці або в інфузійній системі). При поєднанні з ганцикловіром зростає ризик генералізованих судом, із засобами, які блокують канальцеву екскрецію, – сповільнюється виведення карбапенемів.

МАКРОЛІДИ, АЗАЛІДИ, КЕТОЛІДИ, СТРЕПТОГРАМІНИ, ПРИСТІНАМІЦИНИ

Макроліди та азаліди

Зростання ролі макролідів у наш час зумовлене збільшенням питомої ваги інфекцій, що викликаються внутрішньоклітинними збудниками. Сучасні 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 (у лактонне кільце введений атом азоту), представником якої є азитроміцин, який відрізняється від інших макролідів за фармакокінетичними параметрами та спектром протимікробної активності.

За кількістю атомів вуглецю у лактонному кільці макроліди прийнято поділяти на такі групи:

Механізм дії. Препарати групи макролідів проявляють бактеріостатичну дію, зумовлену зв'язуванням з каталітичним пептидилтрансферазним центром 50S-субодиниці рибосом. У результаті попереджується доступ комплексу транспортна РНК-амінокислота до комплексу інформаційна РНК-рибосоми і порушується процес формування та нарощування пептидного ланцюжка, що проявляється гальмуванням синтезу білків у мікробних клітинах. 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, на відміну від макролідів, проявляє значну активність відносно деяких грамнегативних мікроорганізмів, зокрема Acinetobacter, Pasteurella, істотніше впливає на H. influenzae та M. cattarrhalis. Стійкими до макролідів є більшість грамнегативних бактерій, гриби та віруси.

Спіраміцин переважає інші макроліди за впливом на пеніцилінорезистентні зеленящі стрептококи, зокрема S. mitis, на T. gondii та

Cryptosporidium spp. Високу чутливість до нього та еритроміцину мають деякі анаеробні мікроорганізми (Peptostreptococcus spp., Peptococcus spp., Bacteroides spp.), які мешкають у ротовій порожнині. Кларитроміцин проявляє вищу активність, порівняно з іншими макролідами та азитроміцином, відносно M. avium complex (частий збудник опортуністичних інфекцій у хворих на СНІД) та M. leprae.

Узагальнені дані чутливості мікроорганізмів до макролідів представлено у таблиці 19.

Таблиця 19. **Чутливість мікроорганізмів до макролідів** (В.П. Яковлев, В.С. Яковлев, 2003)

Мікроорганізми				
чутливі			стійкі	високостійкі
високочутливі	чутливі	малочутливі		
Грампозитивні				
	C. diphteriae	*E. fecalis*		*MRSA*
	C. agalactiae			*E. faecium*
	S. aureus MS			
	S. pneumoniae [1]	*S. pneumoniae* [2]		
	S. pyogenes			
	S. viridans			
Грамнегативні				
C. pneumoniae	*B. burgdorferi*	*B. antracis*	*M. hominis*	*Aeromonas spp.*
C. trachomatis	*C. jejuni*	*Bacteroides spp.*		*E. coli*
Legionella spp.	*G. vaginalis*	*C. perfringens*		*P. aeruginosa*
M. catarrhalis	*H. ducrei*	*H. influenzae*		*Salmonella spp.*
M. pneumoniae	*H. pilory*	*Peptostreptococcus*		*Shigella spp.*
B. pertussis				
	N. gonorrhoeae			
	T. gondii			
	T. pallidum			
	U. urealyticum			
Мікобактерії [3]				
	M. avium			*M. tuberculosis*
	M. chelonae			
	M. intracellulare			
	M. leprae			

Примітки: [1] пеніциліночутливий; [2] пеніцилінорезистентний, чутливість до макролідів варіює, найбільша – до телітроміцину; [3] кларитроміцин, азитроміцин, рокситроміцин, еритроміцин.

З відомих у наш час 6-ти механізмів розвитку резистентності мікроорганізмів до макролідів, азалідів та стрептограмінів найбільше значення мають ферментативна інактивація (за рахунок фосфорилювання гідроксильних груп їх цукрів), рибосомальне метилювання й активна елімінація з бактеріальної клітини. Швидкість наростання резистентності до макролідів в процесі їх клінічного застосування не має істотних відмінностей, порівняно з іншими групами антибіотиків. Мікроорганізми виявляють перехресну стійкість до препаратів цієї групи.

Фармакокінетика. Макроліди швидко всмоктуються з шлунково-кишкового тракту. Винятком є еритроміцин, біодоступність якого при пероральному застосуванні є невисокою. Причинами цього є його неповна абсорбція зі шлунково-кишкового тракту внаслідок руйнування кислотою шлункового соку (для попередження таблетки покривають оболонкою) та значного стимулюючого впливу на мотилінові рецептори, що супроводжується підсиленням перистальтики. Нові макроліди повніше всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту (більша кислотостійкість). На всмоктування деяких макролідів впливає їжа: істотно гальмується абсорбція еритроміцину-основи та спіраміцину, слабкий вплив – на всмоктування мідекаміцину, відсутній вплив – на біодоступність кларитроміцину, джозаміцину, міокаміцину, телітроміцину. Всмоктування азитроміцину може сповільнюватись під впливом антацидних засобів, які містять кальцій і алюміній.

Фармакокінетика макролідів істотно залежить від pH середовища. При його зниженні зростає іонізація препаратів, і вони перетворюються на неактивні форми. Оптимальний рівень pH для еритроміцину, кларитроміцину і азитроміцину є більше 7,5.

Макроліди швидко і повно розподіляються по тканинах. Максимальне їх накопичення спостерігається у легеневій тканині, бронхіальному секреті, слині, мигдаликах, середньому вусі, придаткових пазухах, слизовій шлунково-кишкового тракту, тканинах простати, оці, шкірі, жовчі, уретрі, матці та її придатках, плаценті. Через ГЕБ не проникають навіть при менінгіті. Макроліди повільно елімінуються з тканин, 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 (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. Ця властивість препаратів пояснює явище, яке називають парадоксом макролідів (показники МІК для засобів цієї групи є значно вищими, ніж ті концентрації, які вони створюють у крові при призначенні хворим).

Більше того, азитроміцин, який має порівняно невисоку біодоступність при застосуванні всередину (здатність до пресистемної елімінації!) і не створює високих концентрацій в крові, переноситься макрофагами у вогнище запалення, де накопичується у високих концентраціях, з наступним виділенням під впливом бактеріальних стимулів.

Активна концентрація макролідів у тканинах після припинення їх приймання зберігається протягом 10-18 год (для еритроміцину), 2-3 дні (для спіраміцину), 3-4 дні (для азитроміцину).

Макроліди метаболізуються у печінці мікросомальною ферментною системою. За ступенем спорідненості до ферментів системи цитохрому Р-450 всі макроліди можна поділити на три групи: найвищий він в еритроміцину та олеандоміцину; невисокий – у кларитроміцину, мідекаміцину, джозаміцину, рокситроміцину; а в диритроміцину, спіраміцину та азитроміцину така взаємодія відсутня. Макроліди в основному виводяться із жовчю, меншою мірою – з 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 цими макролідами (теофіліну, алкалоїдів маткових ріжок, бромокриптину, карбамазепіну та ін.), і створює умови для прояву їх токсичної дії.

При нирковій недостатності може істотно сповільнюватись виділення кларитроміцину і рокситроміцину: при кліренсі креа-

тиніну < 30 мл/хв їх доза повинна бути зменшена вдвічі або збільшені проміжки між призначеннями.

Показання до застосування макролідів та азалідів: інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів (гострі бронхіти, загострення хронічного бронхіту, позалікарняна пневмонія); ЛОР-інфекції (отит, якщо він не спричинений H. influenzae, гострий стрептококовий тонзиліт, синусити, фарингіти); гінекологічні інфекції; інфекції органів малого таза; неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, викликані стафіло- або стрептококами (піодермія, фурункули, ранова інфекція та ін.), токсоплазмоз у вагітних і новонароджених; атипові мікобактеріози у ВІЧ-інфікованих людей; офтальмологічні інфекції, в тому числі трахома; коклюш, дифтерія, лепра, муковісцидоз.

Макроліди є засобами вибору при мікоплазменій та хламідійній пневмоніях у новонароджених та дітей старшого віку. Вони показані дітям молодшого віку з хронічними інфекціями дихальних шляхів, які спричинені Ureaplazma urealyticum, інфікування якою дитини відбувається внутрішньоутробно або під час пологів. До 87 % штамів U. urealyticum стійкі до еритроміцину, але зберігають чутливість до кларитроміцину та азитроміцину.

Макроліди є препаратами першого ряду (у комбінації з рифампіцином) у лікуванні хворих на легіонельоз (хвороба легіонерів). Застосування макролідів при позалікарняній пневмонії обрунтоване їх широким спектром дії, в тому числі активністю проти атипових патогенів. Разом з тим, їх дія на S. pneumoniae та H. influenzae поступається дії бета-лактамних антибіотиків. Достатню бактерицидну активність відносно цих патогенів мають кларитроміцин та азитроміцин, в тому числі проти штамів H. influenzae, які продукують бета-лактамази. Ці два антибіотики мають дві форми випуску: для перорального і внутрішньовенного введення – тому вони придатні для проведення "ступеневої" терапії.

Рокситроміцин, кларитроміцин та азитроміцин високоефективні при загостренні хронічного бронхіту.

Лікування при дифтерії (у тому числі при носійстві) і кашлюку слід починати з макролідів або тетрациклінів. При дифтерії обов'язково одночасно вводити специфічні сироватки.

Кларитроміцин і азитроміцин використовують як антихелікобактерні засоби при виразковій хворобі шлунка та дванадцяти-

палої кишки. Найбільш ефективними схемами їх застосування є комбінації з амоксициліном (або імідазолами) і омепразолом (або іншими інгібіторами H^+, K^+-АТФази). Подібні схеми лікування забезпечують ерадикацію H. pylori більш ніж у 90 % випадків. Роль макролідів у лікуванні гелікобактер-асоційованої патології суттєво зростає у зв'язку з поширенням резистентності до метронідазолу (у багатьох регіонах цей показник перевищує 50 %). При гастроентеритах, викликаних кампілобактеріями, макроліди сприяють зникненню мікроорганізмів у випорожненнях, хоча не завжди скорочують тривалість клінічної симптоматики.

Еритроміцин призначають 4 рази на добу протягом 10-15 днів. Сучасні макроліди, в зв'язку з пролонгованою дією, можна застосовувати 2 рази на добу (азитроміцин – 1 раз на добу) при меншій тривалості курсу терапії. Курс лікування азитроміцином може становити 1-3-5 днів, залежно від нозологічної форми захворювання. Навіть при пневмонії азитроміцин можна використовувати 3-5 днів завдяки високій концентрації антибіотика в альвеолярних макрофагах та його вивільненню звідти протягом 72-96 год (до 7 днів) після припинення лікування. За своєю ефективністю триденний курс лікування азитроміцином інфекцій нижніх дихальних шляхів прирівнюється до 10-денних курсів лікування іншими пероральними антибіотиками. Він також є засобом вибору у лікуванні пневмоній, викликаних атиповими збудниками, у дитячий практиці (понад 30 % інфекцій нижніх дихальних шляхів у дітей асоціюється з M. pneumoniae і майже 15 % – з C. pneumoniae).

Напівсинтетичні макроліди високоефективні при негонококових інфекціях сечостатевої системи, зокрема викликаних C. trachomatis, M. chominis, U. urealyticum; азитроміцин, крім того, і при гонореї. Ефективність останнього проявляється навіть при одноразовому застосуванні у дозі 1,0 г. Рокситроміцин використовують при негонококових захворюваннях статевих шляхів по 300 мг на добу протягом 10 днів. Спіраміцин (роваміцин) при гінекологічних захворюваннях, простатитах, уретритах різної етіології, інфекціях, що передаються статевим шляхом, зокрема при генітальному та екстрагенітальному хламідіозі, токсоплазмозі (в тому числі у вагітних), застосовують у добовій дозі 6-9 млн (у 2-3 прийман-

ня). Еритроміцин є альтернативним засобом лікування сифілісу при непереносимості пеніциліну.

Відмічено 100 % клінічну та бактеріологічну ефективність при застосуванні азитроміцину у хворих на черевний тиф (по 500 мг на добу протягом 7 днів). Зважаючи на значну токсичність хлорамфеніколу, який традиційно вважається засобом вибору при даному захворюванні, висока чутливість до азитроміцину черевнотифозних бактерій робить його препаратом I ряду для лікування черевного тифу.

Макроліди високо активні при зоонозних інфекціях: Ку-лихоманці, марсельській лихоманці (й інших рикетсіозах), хворобі "котячої подряпини" (викликається B. henselae) та ін.

Побічні ефекти. Макроліди – одні з найменш токсичних антибіотиків. Разом з тим, вони можуть викликати диспепсичні розлади – нудоту, блювання, діарею. Нові макроліди мінімально впливають на колонізаційну резистентність, не викликають різкого дисбактеріозу, що нерідко спостерігається при лікуванні іншими антибіотиками, особливо широкого спектра дії. Найкраще переноситься азитроміцин, що значною мірою зумовлено короткими курсами лікування цим антибіотиком.

Для всіх макролідів характерні перехресні алергічні реакції. Алергічна реакція, яка виникла на фоні застосування азитроміцину, може поновлюватись після припинення її симптоматичного лікування через 3-4 тижні, що насамперед зв'язане з повільною елімінацією цього засобу з тканин.

Макроліди стимулюють мотилінові рецептори шлунково-кишкового тракту, що супроводжується підсиленням перистальтики і розвитком діареї. Найбільше така дія властива еритроміцину, меншою мірою – спіраміцину, мідекаміцину. В азитроміцину вплив на моторику шлунково-кишкового тракту відсутній.

Макроліди (еритроміцин, олеандоміцин, джозаміцин, кларитроміцин, спіраміцин) можуть спричинити холестаз і навіть гострий холестатичний гепатит. Ураження печінки найчастіше зустрічається при застосуванні еритроміцину естоляту (у нашій країні не використовується) і зв'язане з утворенням під час біотрансформації еритроміцину гепатотоксичних нітрозоалканових сполук.

Інші макроліди метаболізуються іншим шляхом і тому негативного впливу на печінку не мають.

Призначення разом з макролідами (еритроміцином, олеандоміцином) теофіліну, алкалоїдів маткових ріжок, бромокриптину, карбамазепіну гальмує метаболізм останніх, що може призвести до токсичних проявів – порушення діяльності серцево-судинної системи, центральної нервової системи, явищ ерготизму (з некрозом кінцівок). За ступенем пригнічення активності мікросомальної ферментної системи макроліди можна розмістити у такий ряд: еритроміцин = олеандоміцин > кларитроміцин > рокситроміцин > азитроміцин > спіраміцин.

При використанні макролідів може виникати оборотне зниження слуху.

При застосуванні еритроміцину, спіраміцину, телітроміцину у високих дозах може спостерігатися подовження інтервалу PQ і виникати порушення серцевого ритму – шлуночкова тахікардія (пірует-тахікардія – типу "torsades de pointes").

Субінгібіторні концентрації еритроміцину сприяють продукції β-лактамаз і розвитку резистентності мікроорганізмів не лише до нього, але й до інших макролідів та до 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 бактероїдам (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.

Взаємодія. Комбіноване застосування макролідів з бета-лактамними антибіотиками, аміноглікозидами, рифампіцином, фторхінолонами є синергічним. У таких випадках макроліди здебільшого включають у схеми комбінованого лікування для впливу на атипові збудники інфекцій.

Макроліди можуть зменшити бактерицидну дію пеніцилінів при менінгіті, сепсисі, тому в таких випадках їх краще не поєднувати. Рифампіцин, який застосовують разом з кларитроміцином для лікування інфекцій, викликаних Mycobacterium spp., Legionella

spp., прискорює метаболізм і зменшує сироваткову концентрацію останнього. Небажаним є поєднання макролідів з хлорамфеніколом та лінкозамідами (ідентичний механізм антимікробної дії), з астемізолом та терфенадином (також проявляють аритмогенну активність). До серйозних наслідків може призвести, як зазначалось вище, комбіноване застосування макролідів з препаратами, що мають малу широту терапевтичної дії і метаболізуються системою цитохрому Р450 (його ізоформою CYP3A4). До таких засобів належать карбамазепін, циклоспорин, ксантини, вальпроєва кислота, непрямі антикоагулянти, цизаприд тощо.

Кларитроміцин протипоказаний при вагітності. Можна використовувати у вагітних жінок еритроміцин, джозаміцин, спіраміцин, з обережністю – азитроміцин, рокситроміцин, мідекаміцин.

Краще уникати призначення азитроміцину, кларитроміцину, мідекаміцину при лактації (не вивчено наслідки для немовляти).

На жаль, розповсюдженість серед мікроорганізмів резистентності до макролідів та азалідів на сьогоднішній день досягла рівня, який позначається на результатах лікування. Одним із шляхів подолання резистентності є створення нових препаратів на основі хімічної трансформації молекули еритроміцину. Дослідженнями, які проведено в останнє десятиліття, показано потенційну невичерпність можливостей модифікації його молекули. Кількість синтезованих похідних еритроміцину, які проходять доклінічне вивчення та клінічну апробацію, є досить значною. Одними з таких препаратів є кетоліди та ангідроліди.

Кетоліди та ангідроліди

У молекулі кетолідів у положенні 3 залишок цукру L-кладинози заміщено атомом кисню. У молекулі ангідролідів також відсутній залишок кладинозолу, а між атомами вуглецю у положеннях 2 і 3 макролактонного кільця є подвійний зв'язок.

Представником групи кетолідів є препарат ***телітроміцин***.

Кетоліди є інгібіторами білкового синтезу мікробних клітин: зв'язуючись з 50S рибосомною субодиницею, вони порушують функції пептидилтрансферазного центру.

Кетоліди мають практично такий же **спектр** антибактеріальної дії, як і макроліди, при вищому рівні антибактеріальної активності (MIK відносно більшості грампозитивних мікроорганізмів у них є значно нижчою, ніж в еритроміцину).

Кетоліди й ангідроліди високоактивні відносно еритроміцинорезистентних штамів кокових мікроорганізмів з MLS-типом резистентності (до макролідів, лінкозамідів та стрептограмінів), який набув широкого розповсюдження. Ці штами стійкі не лише до еритроміцину, але й рокситроміцину й азитроміцину. Кетоліди й ангідроліди ефективно діють на більшість актуальних респіраторних патогенів: S. pneumoniae, S. pyogenes, багато видів легіонел (в тому числі на L. pneumophila, яка локалізована в альвеолярних макрофагах), Staphylococcus spp., H. influenzae, C. pneumoniae та ін. Вони високоактивні відносно ентерококів (E. faecalis, E. faecium), резистентних до інших макролідів (еритроміцину, кларитроміцину, рокситроміцину), азитроміцину, пристинаміцину, глікопептидам (ванкоміцину та ін.). Родина Enterococcus в останні роки детально вивчається як розповсюджений полірезистентний "нозокоміальний" патоген, який спричиняє тяжкі інфекційні процеси, що погано піддаються лікуванню. Деякі сполуки з групи кетолідів активно діють не лише на макролідочутливі, але й макролідорезистентні штами S. aureus. Їх ефективність при процесах, що викликають N. gonorrhoeae і N. meningitidis, є у 4-10 разів вищою, ніж в еритроміцину. Вони впливають на деякі мікобактерії, зокрема M. avium.

Показання до застосування. Кетоліди та ангідроліди є перспективними засобами для лікування бактеріальних інфекцій, насамперед інфекцій дихальних шляхів. У цих випадках, крім антибактеріальної дії, антибіотики проявляють деяку протизапальну активність, яка зв'язана з пригніченням вивільнення інтерлейкінів та оксиду азоту.

Стрептограміни

Стрептограміни – нова група похідних макролідів, яка знаходиться на стадії широкого клінічного вивчення. До них належать

препарати ***хінупристин/дальфопристин (синерцид)*** та ***віргініаміцин***.

Спектр їх дії включає більшість грампозитивних патогенів, зокрема Staphylococcus spp., Streptococcus spp., E. faecalis (на E. faecium не діють), такі грамнегативні збудники, як H. influenzae, M. catarrhalis та ін. Найважливішою властивістю засобів цієї групи є вплив на мікроорганізми, які мають набуту резистентність до інших антибіотиків (стафілококи і стрептококи, які стійкі до макролідів, метицилінорезистентні стафілококи, ванкоміцинорезистентні ентерококи, пеніцилінорезистентні стрептококи групи "viridans"). Деякі стрептограміни активні відносно таких атипових збудників, як C. pneumoniae, M. pneumoniae, M. hominis, U. urealyticum.

Показання до застосування. Клінічні спостереження доводять високу ефективність стрептограмінів при інфекціях шкіри та м'яких тканин, позалікарняних та госпітальних пневмоніях, генералізованих процесах, викликаних полірезистентними грампозитивними мікроорганізмами.

Пристінаміцини

Представником цієї групи антибіотиків є ***пристінаміцин (піостацин)***.

Спектр дії. Активний відносно S. aureus, S. epidermidis, S. mitis, S. sanguis, S. pyogenes, S. pneumoniae, C. diphteriae, N. gonorrheae, N. meningitidis, B. anthracis, C. tetani, C. perfringens, B. subtilis, B. pertussis, H. influenzae, Listeria spp., M. pneumoniae, M. hominis, Chlamydia spp., Legionella spp., M. catarrhalis, Bacteroides spp., U. urealyticum. Природну резистентність до пристинаміцинів мають стрептококи групи D, ентеробактерії, псевдомонади, бруцели.

Показання до застосування. Антибіотики цієї групи використовують при інфекціях верхніх і нижніх дихальних шляхів, шкіри, суглобів, кісток, сечостатевої системи, у тому числі при простатитах, у ЛОР клініці і стоматологічній практиці. Вони можуть бути застосовані для профілактики ендокардиту за наявності у хворих алергії до бета-лактамних антибіотиків.

Піостацин призначають у добовій дозі 2-3 г (по 1 г 2-3 рази на день).

Побічна дія. Пристінаміцини добре переносяться хворими. Іноді викликають диспепсичні розлади, шкірні висипки. Інгібують метаболізм цефалоспоринів. Рекомендують припинити вигодовування груддю при прийомі пристінаміцинів.

В останнє десятиліття проводяться інтенсивні наукові розробки по встановленню ролі інфекційних факторів у розвитку різних хронічних захворювань (атеросклерозу, бронхіальної астми та ін.). Зокрема, отримано чіткі патогенетично обгрунтовані докази взаємозв'язку між розвитком атеросклерозу й інфекцією, спричиненою K. pneumoniae. Сьогодні у провідних клініках світу здійснюють декілька рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, метою яких є встановлення можливостей застосування азитроміцину для профілактики ішемічної хвороби серця.

Похідні еритроміцину вивчаються як потенційні засоби для лікування бронхіальної астми (оскільки у розвитку деяких її форм доведена роль хламідійної інфекції). Обговорюються перспективи їх застосування в онкології (гальмують ріст пухлин та процеси метастазування, що, як важають, зв'язано з їх здатністю пригнічувати утворення ряду інтерлейкінів та з імуномодулюючими властивостями).

ЛІНКОЗАМІДИ

До препаратів групи лінкозамідів належать ***лінкоміцин*** і ***кліндаміцин*** (хлороване похідне лінкоміцину).

Лінкоміцин було впроваджено у клініку в 1962 р. Пізніше шляхом модифікації його молекули було синтезовано кліндаміцин, який має вищу антибактеріальну активність та біодоступність, порівняно з лінкоміцином.

Механізм дії. Обидва препарати діють бактеріостатично – інгібують синтез білків мікробної клітини шляхом зв'язування 50S субодиниць рибосом, гальмування включення транспортної РНК до комплексів рибосома-іРНК. При збільшенні концентрації проявляють бактерицидну дію відносно стафіло-, стрептококів та анаеробів. Мають постантибіотичний ефект відносно

чутливих мікроорганізмів, що, ймовірно, зв'язано з їх тривалою фіксацією на рибосомах мікробних клітин. Під дією цих антибіотиків полегшується фагоцитоз і внутрішньоклітинне знищення бактерій, зменшується продукція бактеріальних ендотоксинів, чим попереджується розвиток ендотоксичного шоку.

Спектр дії включає більшість грампозитивних аеробних коків (активність кліндаміцину в 5-8 разів вища, ніж у лінкоміцину), в тому числі стрептококи груп A, B, C, G, S. pneumoniae, стафілококи (в тому числі ті, які продукують пеніциліназу, метициліночутливий S. aureus) та ін., за винятком E. faecalis та E. faecium. Помірна активність лінкозамідів, яка не має істотного практичного значення відмічена відносно M. catarrhalis, H. influenzae, N. meningitidis, N. gonorrhoeae. Найбільше практичне значення має висока активність препаратів відносно ряду грампозитивних та грамнегативних анаеробів, зокрема Actinomyces spp., B. fragilis, B. melaninogenicus, Peptostreptococcus spp., Peptococcus spp., C. perfringens, C. tetani. Не діють на ентеробактерії, легіонели, мікоплазму пневмонії, C. difficile.

Фармакокінетика. Антибіотики добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті (біодоступність лінкоміцину становить 30-50 %, кліндаміцину – близько 90 %). Приймання їжі зменшує біодоступність лінкоміцину до 5 %, але не впливає на всмоктування кліндаміцину. Проникають в усі рідини та тканини організму (в кісткову, харкотиння, плевральну, перитонеальну, жовч тощо), створюють високі концентрації у вогнищах запалення та деструкції (абсцеси, емпієми, трофічні виразки), не проходять через ГЕБ.

Лінкоміцин і, особливо, кліндаміцин мають здатність активно транспортуватись у поліморфноядерні лейкоцити і макрофаги. При цьому внутрішньоклітинна концентрація кліндаміцину перевищує позаклітинну в 40 разів.

Метаболізуються препарати, в основному, в печінці, виводяться через нирки. При печінковій та нирковій недостатності дози необхідно зменшувати лише у випадку введення високих доз препаратів.

Показання до застосування. Клінічне значення лінкозамідів насамперед визначається їх активністю при інфекційних процесах, які викликані змішаною аеробно-анаеробною флорою,

стафілококами, в тому числі деякими метицилінорезистентними штамами, анаеробною флорою, яка продукує бета-лактамази.

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; при рецидивуючих тонзилофарингіті, середньому отиті, синуситі; при аспіраційній пневмонії і абсцесах легень, емпіємі плеври; при внутрішньоабдомінальному сепсисі та інфекційних захворюваннях жіночої статевої сфери (які не передаються статевим шляхом і звичайно викликаються анаеробними мікроорганізмами, стійкими до пеніциліну); при стафілококових інфекціях кісток і суглобів, інфекціях шкіри та м'яких тканин.

Їх використовують при токсоплазмозі у хворих на СНІД (разом з піриметаміном), при тропічній малярії, спричиненій хлорохінорезистентними штамами P. falciparum (разом з хініном).

У випадках, коли характер та локалізація інфекції свідчать про високу ймовірність грамнегативної флори (хронічний середній отит, абдомінальний сепсис, проникаючі поранення черевної порожнини тощо), лінкозаміди необхідно комбінувати з азтреонамом чи аміноглікозидами.

Застосування кліндаміцину при тяжких інфекціях нижніх дихальних шляхів подано у таблиці 20.

Добова доза лінкоміцину в дорослих становить 1,8 г (при тяжкому перебігу інфекцій до 2,4 г). Кліндаміцин застосовують у добовій дозі 1,2-1,8 г (у тяжких випадках до 2,7 г) у 3-4 ін'єкції. При його внутрішньом'язовому введенні не рекомендують призначати на одну ін'єкцію більше 600 мг. Перорально кліндаміцин використовують по 300-450 мг кожних 6 год. Застосовують препарати здебільшого внутрішньовенно (повільно, краще краплинно), при цьому бактеріостатична концентрація антибіотика в крові (як і після внутрішнього вживання) зберігається протягом 5-6 год. Вводять 4 рази на добу. Для створення терапевтичних концентрацій у ліквор кліндаміцин можна вводити інтратекально.

Таблиця 20. **Застосування кліндаміцину при інфекційних процесах нижніх дихальних шляхів**

Патологічний процес	Мікроорганізм	Кліндаміцин	Інші антибактеріальні засоби, які використовують у комбінації з кліндаміцином
1	2	3	4
Позалікарняна пневмонія з тяжким перебігом	S. pneumoniae	Як альтернативний препарат, замість бета-лактамних антибіотиків, при резистентності до них збудника або алергії на них	
Нозокоміальна пневмонія (легка, середньої тяжкості, тяжка)	Грампозитивні коки, анаероби, грамнегативні мікроорганізми	Як альтернативний препарат при алергії на пеніциліни і цефалоспорини	Азтреонам
Нозокоміальна пневмонія із факторами ризику (коматозний стан, цукровий діабет, ниркова, серцево-судинна недостатність)	S. aureus (15-30 % випадків) Метицилінорезистентний S. aureus	Кліндаміцин Кліндаміцин	 Ванкоміцин
Атипова пневмонія	Pneumocystis carinii	Як альтернативний препарат, замість котримоксазолу	Примахін
Аспіраційна пневмонія позалікарняна	B. fragilis	Як засіб вибору при високій резистентності до пеніциліну або алергії до пеніциліну	
Аспіраційна пневмонія нозокоміальна	Анаеробна флора, грамнегативні мікроорганізми, S. aureus	Кліндаміцин	Аміноглікозиди, фторхінолони (ципрофлоксацин), антипсевдомонадні цефалоспорини і пеніциліни
Аспіраційна некротизуюча пневмонія	Анаеробна флора, H. influenzae	Кліндаміцин	Амоксицилін/ клавуланат, азтреонам, кларитроміцин

Продовження табл. 20

1	2	3	4
Абсцес легені (при аспірації, травмах грудної клітки)	Bacteroides spp. Peptostreptococcus spp., Fusobacterium spp.	Як засіб вибору	
Хронічний гнійно-обструктивний бронхіт, пневмонія, абсцес легені при муковісцидозі	S. aureus, P. aeruginosa	Кліндаміцин	Азтреонам, ципрофлоксацин, аміноглікозиди, антипсевдомонадні пеніциліни або цефалоспорини
Емпієма плеври	Анаероби, ентеробактерії	Кліндаміцин	Цефалоспорини III генерації

Побічна дія лінкозамідів. Нудота, блювання, біль у животі, пронос при застосуванні лінкозамідів спостерігаються у 10-30 % випадків. В 1-2 % хворих розвивається псевдомембранозний коліт (особливо при застосуванні лінкозамідів з аміноглікозидами), який має тяжкий, іноді фатальний, перебіг. При цьому для ерадикації C. difficile використовують метронідазол (всередину по 400 мг 3 рази на добу), ентерококів – ванкоміцин (по 125 мг 4 рази на добу) протягом 7-10 днів, іноді ці препарати поєднують. Ризик розвитку шлунково-кишкових ускладнень збільшується, якщо у хворого в анамнезі були виразковий коліт, хвороба Крона, антибіотико-асоційований коліт.

При інтравагінальному введенні препаратів часто спостерігаються цервіцит, вагініт, вульвовагініт (35 % – у вагітних жінок, 16 % – у невагітних).

Лінкозаміди можуть призводити до порушення функції печінки, жовтяниці; транзиторних гранулоцито-, тромбоцитопенії.

При швидкому внутрішньовенному введенні препаратів, особливо лінкоміцину, можливий нервово-м'язовий блок з ослабленням і зупинкою дихання, розлади функції серцево-судинної системи (падіння артеріального тиску, що супроводжується нудотою, блюванням, аритмією та зупинкою серця). Допомога у такому випадку полягає у внутрішньовенному введенні фізостигміну і препаратів кальцію. При внутрішньовенному введенні у місці ін'єкції – біль, можливий тромбофлебіт.

Лінкозаміди не є протипоказаними при вагітності та лактації. Їх можна використовувати у дітей, в тому числі недоношених. Відносними протипоказаннями до їх призначення є порушення функції шлунково-кишкового тракту, в тому числі в анамнезі (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, ентероколіт при застосуванні антибіотиків). Лінкозаміди не рекомендують використовувати при нейроінфекціях.

Взаємодія. Синергізм проявляється при поєднанні лінкозамідів з:

- цефтазидимом (відносно аеробно-анаеробної флори);
- примахіном (відносно P. carinii);
- піриметаміном або телітроміцином (відносно T. gondii);
- хлорохіном (відносно P. falciparum);
- з кетолідами (при енцефаліті, викликаному токсоплазмою).

Комбіноване застосування лінкозамідів з бета-лактамами, рифампіцином та аміноглікозидами можна здійснювати при емпіричній терапії легеневого абсцесу, деструктивної (некротизуючої пневмонії), інтраабдомінальних та гінекологічних інфекційних процесів.

Комбіноване застосування лінкозамідів можливе з бензилпеніциліном, антисиньогнійними цефалоспоринами, азтреонамом, аміноглікозидами, фторхінолонами, рифампіцином, телітроміцином.

Не бажано поєднувати лінкозаміди з макролідами та хлорамфеніколом, тому що вони мають подібні механізми антибактеріальної активності. Крім того, між ними виникає конкуренція за зв'язок з білками плазми крові, при цьому зменшується антибактеріальна дія лінкозамідів.

Лінкозаміди можуть загальмовувати метаболізм міорелаксантів, засобів для наркозу, опіоїдних аналгетиків, що призводить до посилення їх дії і є небезпечним щодо виникнення нервово-м'язової блокади і зупинки дихання.

Протипроносні лікарські засоби, які містять каолін та аттапульгіт, можуть суттєво загальмувати всмоктування лінкозамідів з шлунково-кишкового тракту. Тому інтервал між їх прийманнями повинен бути не менше 4 год.

ТЕТРАЦИКЛІНИ

Тетрацикліни використовують у клініці понад 50 років. Проте вони не втратили свого значення, хоча в останнє десятиліття часто спостерігаються випадки множинної резистентності мікрофлори до цих препаратів (зумовлена їх багаторічним безперервним застосуванням у клінічній та амбулаторній практиці і використанням у тваринництві як ветеринарних препаратів і харчових добавок).

Препарати тетрациклінового ряду поділяють на дві групи:

1. Природні – біосинтетичні: окситетрациклін, тетрациклін, деметилхлортетрациклін.

2. Напівсинтетичні – доксициклін, метациклін, міноциклін.

Оригінальні препарати тетрациклінів та їх аналоги, що дозволені для використання в Україні, представлено у таблиці 21.

Таблиця 21. **Препарати тетрациклінів, що дозволені для використання в Україні**

Міжнародна назва	Торгівельна назва аналогів
Тетрациклін	Імекс, мазь тетрациклінова, мазь тетрациклінова очна, тетрациклін, тетрацикліну гідрохлорид, Т-трациклін
Доксициклін	Вібраміцин, доксал, доксибене, докси-М-Ратіофарм, доксициклін, доксициклін-КМП, доксицикліну гідрохлорид, задорин, медоміцин, спектрадокс, умідокс, юнідокс-солютаб
Метациклін	Метацикліну гідрохлорид

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 антимікробної дії природних та напівсинтетичних тетрациклінів широкий (табл. 22). Вони активні відносно ряду грампозитивних і грамнегативних бактерій, рикетсій, легіонел, мікоплазм, хламідій. Серед резистентних до тетрациклінів мікроорганізмів необхідно відмітити такі: ентерококи, коринебактерії, P. aeruginosa,

Таблиця 22. **Антибактеріальна активність тетрациклінів** (С.М. Навашин, П.С. Навашин, 1993)

Мікроорганізм	МІК, мкг/мл	
	тетрацикліну	доксицикліну
Staphylococcus aureus	(0,1)-1,6-10,0	0,04-2,0
Streptococcus pyogenes	0,1-10,0	0,1-1,6
Streptococcus viridans	1,6-25,0	0,1-10,0
Streptococcus pneumoniae	0,05-3,1	0,05-0,1
Streptococcus faecalis	5->25	1,6->25,0
Neisseria gonorrhoeae	0,4-6,2	0,1-1,6
Neisseria meningitidis	0,1-5,0	0,4-1,6
Haemophilus influenzae	0,5-10,0	0,8-3,1
Escherichia coli	0,5->10,0	0,5->10,0
Proteus mirabilis	>100	>25
Proteus vulgaris	10-> 100	4->100
Proteus morganii	5->100	>50
Providencia spp.	100	100
Pseudomomas aeruginosa	100	100
Klebsiella pneumoniae	5-25	6,2->25,0
Salmonella spp.	1,6-100,0	1,6->25,0
Shigella spp.	1,0-10,0	0,5->10,0
Listeria monocytogenes	0,2-1,6	0,1-1,6
Mycoplasma pneumoniae	0,2-0,8	1,6
Chlamydia spp.	1,0-10,0	0,5-3,1
Brucella spp.	0,1-1,6	0,1-3,2
Rickettsia spp.	1,0-10,0	0,5-10,0
Yersinia spp.	1,6-10,0	0,8-10,0

P. cepacia, S. maltophilia, ацинетобактер, цитробактер, ентеробактер, протей (індол-позитивний), серації, мікобактерії туберкульозу та лепри, C. difficile, гемофільна паличка типу b, найпростіші (за винятком амеб), гриби. Доксициклін активний відносно H. pylori.

Відносно грампозитивних коків (стафіло-, пневмококів, піогенних стрептококів групи А) дія тетрациклінів не відрізняється від дії бензилпеніциліну, але нерідко вони впливають на штами, які резистентні до бензилпеніциліну. До тетрациклінів помірно чутливі ентерококи, чутливі – клостридії, лістерії, збудники актиномікозу, сибірки. Серед госпітальних штамів у 30-60 % випадків виділяють стійкі до тетрациклінів стафілококи. В амбулаторних

умовах мікроорганізми часто зберігають чутливість до них, що дає можливість використовувати ці антибіотики для лікування інфекцій середньої тяжкості (ангіни, запалення середнього вуха, для профілактики загострень при хронічних бронхітах тощо. Поширення тетрациклінорезистентних стрептококів групи А (15-60 %, залежно від географічного регіону) зв'язано з широким застосуванням препаратів цього ряду. Резистентні до них пневмококи зустрічаються з частотою 2->30 %.

Багато грамнегативних бактерій, зокрема більшість ентеробактерій, чутливі до тетрациклінів. Антибіотики активні відносно грамнегативних коків (гоно-, менінгококів), гемофільної палички, ієрсиній, франциселл, бруцел та ін. Активність відносно псевдомонад, ацинетобактерів, легіонел вища у доксицикліну порівняно з біосинтетичними препаратами. Гонококи, які продукують бета-лактамази, помірно чутливі до тетрациклінів (МІК 1-2 мкг/мл). Частота виділення таких штамів у різних країнах світу становить 6-60 %. Якщо МІК тетрациклінів стосовно гонококів перевищує 1 мкг/мл, то, як правило, лікування гонореї цими антибіотиками не дає ефекту. Причому, в таких мікроорганізмів зниження чутливості до тетрациклінів поєднується із резистентністю до пеніцилінів, еритроміцину, хлорамфеніколу.

Серед ешерихій, сальмонел стійкі до тетрациклінів штами виділяють у 20-70 % випадків. Ентеробактерії, що резистентні до них, одночасно не чутливі до стрептоміцину, ампіциліну, хлорамфеніколу, сульфаніламідів. При тривалому застосуванні тетрациклінів при хронічному бронхіті H. influenzae також набуває до них резистентності. Для тетрациклінів характерна повна перехресна резистентність: штами мікроорганізмів, нечутливі до одного з антибіотиків групи, не чутливі й до всіх інших.

Фармакокінетика. При застосуванні всередину тетрацикліни швидко всмоктуються: доксициклін на 90 %. Кращі умови для всмоктування – при прийманні 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. Здатність утворювати комплекси, які знижують всмоктування тетрациклінів, нижча у доксицикліну і метацикліну (див. далі).

$T_{1/2}$ окситетрацикліну і тетрацикліну становить 8-9 год, метациклін та доксициклін мають пролонговану дію: $T_{1/2}$ для них становить, відповідно, 14 і 16-20 год.

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 ліквор і – 10 % (при менінгіті – до 15-25 %). Добре проникають через плацентарний бар'єр, створюючи у тканинах плода рівні, що становлять 25-50 % від концентрації у крові матері. У грудному молоці їх концентрація дорівнює 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 й 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 рециркуляція.

Час зберігання терапевтичної концентрації даних антибіотиків в крові і, відповідно, кратність їх призначення хворій людині становить: для окситетрацикліну та тетрацикліну – 4-6 год (препарати призначають 4 рази на добу), для метацикліну – 12 год (призначають 2 рази на добу), для міноцикліну та доксицикліну – близько 24 год, що дозволяє призначати їх 1 (2) рази на день.

При нирковій недостатності виведення тетрациклінів уповільнюється, що може призвести до кумуляції препаратів. Для доксицикліну кумуляція не характерна, навіть у хворих з анурією, тому що 60-65 % його виводиться з організму екстраренальними шляхами. При інфекціях, які спричинені чутливою до тетрациклінів мікрофлорою і ускладнюють хронічну ниркову недостатність, хворим показаний доксициклін (застосування інших препаратів цієї групи може призвести до подальшого підвищення креатиніну та сечовини у сироватці крові). За необхідності проведення гемодіалізу, перитонеального діалізу, форсованого діурезу, які звичайно сприяють прискоренню виведення ліків з організму, дозу доксицикліну

можна не коригувати, оскільки застосування вказаних методів очищення не зменшує його ефективну концентрацію в організмі.

Тетрацикліни мають здатність накопичуватись у мікробних клітинах, причому внутрішньоклітинна їх концентрація може в 10-100 разів перевищувати концентрацію у зовнішньому середовищі, в зв'язку з чим вони високо ефективні при внутрішньоклітинній локалізації збудників, в тому числі при хламідійній та мікоплазмовій інфекції.

Застосування. З моменту впровадження тетрациклінів у клініку наприкінці 40-х років вони користувались значною популярністю серед лікарів, довший час залишаючись препаратами вибору в лікуванні холери, висипного тифу, рикетсіозу, бруцельозу, чуми, туляремії, інфекцій з внутрішньоклітинною локалізацією збудника (табл. 23).

Таблиця 23. **Показання до застосування тетрациклінів**

Захворювання, при яких тетрацикліни є	
препаратами першого вибору	альтернативними препаратами
Бруцельоз (у комбінації із стрептоміцином) Холера Мікоплазмова пневмонія Рикетсіози: – висипний тиф; – кліщова плямиста лихоманка скелястих гір; – везикулярний рикетсіоз; – лихоманка Ку Поворотний тиф Туляремія Пситакоз Венерична лімфогранульома Трахома Хламідійний сальпінгіт Неспецифічний уретрит Шанкроїд Пахвинна лімфогранульома Меліоїдоз Запалення сальних залоз (акне) Тропічна спру	Гострі і хронічні бронхіти Інфекції жовчних шляхів Синусит Бубонна форма чуми Гонорея Сифіліс Фрамбезія Актиномікоз Сибірка Лептоспіроз Менінгіт, викликаний гемофільною паличкою Носійство менінгококів (тільки міноциклін) Дизентерія, викликана шигелами Ієрсиніозний ентероколіт Хвороба Содоку (хвороба "укусу щура") Хвороба Уіпла Блискавична триденна малярія (разом із хініном)

Зважаючи на розвиток резистентності до тетрациклінів у значної кількості мікроорганізмів та появу більш сучасних антибактеріальних засобів з широким спектром дії (в тому числі на внутрішньоклітинних збудників інфекційних процесів), перелік показань до застосування цієї групи антибіотиків зменшився. Разом з тим, їх доцільно використовувати при таких інфекційних процесах:

1. Особливо небезпечних інфекціях: холері, чумі, сибірці, брюцельозі, туляремії, бореліозі.

2. Рикетсіозах (висипний тиф, плямиста лихоманка, Ку-лихоманка).

3. Остеомієлітах, інфекційних артритах (в тому числі гонококової етіології).

4. Хламідіозі. Особливо важливими є тетрацикліни при реактивних артритах, зокрема при хворобі Рейтера (уретро-окуло-синовіальному синдромі), в етіології яких провідну роль відіграє хламідійна інфекція (C. trachomatis).

5. Мікоплазмовій пневмонії.

6. Урогенітальній інфекції, яка викликана хламідіями, мікоплазмами, гонококами.

7. Інфекціях шкіри (у тому числі тяжкі форми вугревої хвороби) та м'яких тканин.

8. Трахомі, пситакозі, венеричній гранульомі.

9. Виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки (доксициклін).

10. Безсимптомному та інвазивному (кишковому) амебіазі.

Тетрацикліни, найчастіше доксициклін, продовжують використовувати при інфекціях дихальних шляхів, які викликані чутливими до них мікроорганізмами (H. influenzae, Staphylococcus spp., асоціації мікроорганізмів), як для лікування гострих процесів, так і для сезонної профілактики хронічних бронхітів. Доксициклін ефективний при змішаній аеробно-анаеробній інфекції, що робить можливим його застосування при післяопераційних гнійних ускладненнях, у тому числі у комбінації з аміноглікозидами. Враховуючи фармакокінетику тетрациклінів, їх застосовують при гінекологічних інфекціях (ендо-, параметрит, сальпінгіт, запалення яєчників, шийки матки та ін.), при гострих холециститах, холангітах,

спричинених чутливими мікроорганізмами. Тетрациклін і окситетрациклін ефективні при гострих і хронічних інфекціях сечовивідних шляхів, які викликані ентеробактеріями, ентерококами. Доксициклін показаний для лікування гострого і загострень хронічного простатиту.

При гонореї доксициклін призначають у тих випадках, коли в хворого спостерігається алергія до бета-лактамних антибіотиків. Разом з тим, до нього не чутливі штами збудника, які продукують бета-лактамази. Внутрішньовенне введення доксицикліну дає хорошу лікувальну дію при менінгіті, який викликаний ампіцилінорезистентними штамами H. influenzae, які продукують пеніцилінази.

Бактеріостатичний тип дії тетрациклінів не дозволяє призначати їх у гострій фазі захворювання при лікуванні тяжких післяопераційних ускладнень, сепсису. Як засіб доліковування вони високоефективні.

Тетрацикліни не показані у випадках, коли мікрофлора чутлива до пеніциліну, оскільки останній має бактерицидну дію і незначну токсичність.

Тетрациклін (окситетрациклін) призначають по 0,25-0,5 г кожних 6 год, метациклін – по 0,3-0,6 г через 12 год, доксициклін – спочатку 0,2 г, потім по 0,1 г кожних 24 год. При гострій гонореї доксициклін застосовують у добовій дозі 200 мг протягом 3 днів. При лікуванні менінгітів, спричинених H. influenzae, його вводять внутрішньовенно у добовій дозі 50 мг/кг. Необхідно пам'ятати, що швидке внутрішньовенне введення препарату (за рахунок зв'язування кальцію крові) може спричинити серцеву недостатність та колапс.

Призначаючи тетрацикліни, необхідно завжди враховувати літературні дані про рівень резистентності до них мікроорганізмів і результати спостереження за цим показником у конкретному регіоні, лікувальному закладі, оскільки у наш час рівень стійкості мікрофлори до тетрациклінів істотно зріс. Зокрема, в Україні 90 % штамів холерного вібріону мають набуту стійкість до цих антибіотиків.

Частота **побічних реакцій** при застосуванні тетрациклінів становить 7-30 %. Найбільш характерними негативними проявами при лікуванні тетрациклінами є токсична дія на організм в цілому

або на окремі органи, алергічні реакції (анафілактичний шок, шкірні реакції, в тому числі фотодерматози), побічні реакції, які зв'язані з пригніченням сапрофітної мікрофлори (дисбіоценози, суперінфекції, гіповітамінози), порушення розвитку кісток та зубів.

Токсичність тетрациклінів зв'язана з відсутністю селективності дії: вони одночасно впливають на ріст та поділ мікробних клітин та, хоча й меншою мірою, клітин макроорганізму. Під впливом тетрациклінів у першу чергу відбувається пошкодження клітин, які швидко діляться, що супроводжується пригніченням кровотворення (тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія), порушенням сперматогенезу, розладами з боку шлунково-кишкового тракту та шкіри.

Гепатотоксичність – одне з найтяжчих ускладнень при лікуванні тетрациклінами. Спостерігається при застосуванні препаратів у великих дозах або при порушенні екскреторної функції нирок. Клінічно це проявляється жовтяницею, гіперемією, блюванням, підвищенням активності трансаміназ, гіпербілірубінемією, азотемією, подовженням протромбінового часу. Більш ймовірним та особливо небезпечним є це ускладнення у вагітних жінок, а також у дітей, особливо у препубертатному періоді. Доведено, що ризик гепатотоксичної дії існує при застосуванні тетрациклінів у добовій дозі понад 1 г. Відповідно, синтетичні препарати тетрациклінів є у цьому плані безпечнішими, оскільки використовуються у меншій добовій дозі.

Доведена тератогенна активність тетрациклінів, яка проявляється виникненням вад розвитку скелету, недосконалим остеогенезом, пошкодженням тканини печінки та нирок, зниженням маси тіла, зростанням частоти випадків загибелі плода. При застосуванні тетрациклінів під час вагітності існує небезпека порушення нормального формування зубів у плода, що супроводжується гіпоплазією дентальної емалі, спотвореним формуванням ікол, пігментацією жовтого або коричневого кольору, збільшенням схильності до карієсу. При вагітності більше 14 тижнів або в дитини перших місяців життя навіть короткі курси лікування тетрациклінами можуть дати такі наслідки. При тривалому застосуванні тетрациклінів у великих дозах у дітей до 8 років не лише порушується мінералізація зубів, але й може розвинутись їх гіпоплазія. Для попередження пошкодження постійних передніх зубів не слід призначати тетрацикліни вагітним за 2 місяці до

пологів і дітям до 4 років, решти зубів – дітям до 8 років, третіх кутніх зубів (молярів) – дітям до 12 років.

Тетрацикліни, зокрема метациклін, доксициклін, виділяються з молоком при лактації, що може призвести до жовтяниці, дисбактеріозу, порушення синтезу вітамінів групи В і вітаміну К, затримки скостеніння трубчастих кісток, росту і формування скелета та зубної емалі в новонародженої дитини.

Застосування тетрациклінів під час вагітності та лактації в цілому вважається протипоказаним.

Шлунково-кишкові розлади (зниження апетиту, нудота, діарея тощо), які розвиваються при призначенні тетрациклінів, є результатом як подразнення ними слизових оболонок шлунково-кишкового тракту (стоматит, глосит, езофагіт, прурит та ін.), так і дисбактеріозу та суперінфекції. Для попередження ускладнень, пов'язаних з пригніченням нормальної мікрофлори, необхідно при тривалому призначенні тетрациклінів одночасно застосовувати комплекс вітамінів групи В, вітамін С, біологічні бактеріальні препарати – лактобактерин, біфідумбактерин, лінекс, симбіофлор тощо.

У 1-10 % хворих під впливом тетрациклінів розвиваються фотодерматози (фототоксичні реакції). Вони виникають під впливом інсоляції не лише під час терапії препаратами, але й через декілька днів-місяців від початку їх призначення, характеризуються гіперемією і набряком ділянок шкіри, що нагадує сонячні опіки. Характеризуються повільним зворотнім розвитком (від 2-4 тижнів до декількох місяців) і залишковою пігментацією. Метациклін фотосенсибілізацію не викликає. Тетрацикліни можуть викликати шкірні реакції алергічного походження: генералізовані екзантеми, кропив'янку, макуло-папульозні, еритематозні, ексфоліативні поліморфні ураження шкіри.

Катаболічна (антианаболічна) дія тетрациклінів (порушення білкового синтезу) призводить до гіпотрофії, зниження резистентності до інфекцій, порушення нервово-м'язової передачі. Особливо небезпечною вона є у недоношених новонароджених дітей, немовлят, вагітних жінок, людей похилого та старечого віку, в пацієнтів, що знаходяться на тривалому гормональному лікуванні, у хворих на гіпотрофію та міастенію.

Нефротоксична дія тетрациклінів звичайно обумовлена появою у препаратах продуктів розпаду (ангідро- та епіформ), які ушкоджують канальцевий епітелій (синдром Фанконі). Для профілактики ураження нирок слід пам'ятати, що використання препаратів тетрациклінів, які довго зберігаються, тим більше після закінчення терміну придатності, неприпустиме. Нефротоксична дія може також спостерігатися при застосуванні тетрациклінів у великих дозах.

Внутрішньом'язові ін'єкції тетрацикліну болючі внаслідок його подразнюючої дії, при швидкому внутрішньовенному його введенні можуть виникати флебіти та тромбофлебіти.

Тетрацикліни протипоказані дітям до 8 років (призначають лише за життєвими показаннями), при вагітності, захворюваннях печінки, нирковій недостатності, міастенії. Тетрацикліни не слід призначати одночасно з препаратами, які мають ото- і (або) нефротоксичну дію, з діуретиками, антацидними, протианемічними засобами.

При лікуванні тетрациклінами слід враховувати можливість зміни їх фармакокінетики та фармакодинаміки при взаємодії з іншими лікарськими препаратами (табл. 24).

Таблиця 24. **Результати взаємодії доксицикліну, метацикліну та тетрацикліну з деякими лікарськими засобами**
(Л.В. Деримедведь и др., 2002)

Об'єкти взаємодії	Результат взаємодії
1	2
доксицикліну	
Алкогольвмісні препарати та напої	Збільшення періоду напіввиведення доксицикліну
Антациди	Тетрацикліни утворюють важкорозчинні комплекси з іонами кальцію, заліза, цинку, алюмінію та інших важких металів. Тому не слід приймати всередину тетрацикліни одночасно з антацидами
Антитромботичні засоби, антагоністи вітаміну К	Потенціюється ефект антитромботичних засобів, антагоністів вітаміну К
Барбітурати	Зменшується концентрація доксицикліну в плазмі і скорочується $T_{1/2}$ (індукція монооксигеназ і прискорення біотрансформації), що може призвести до зменшення протимікробної активності

Продовження табл. 24

1	2
Гормональні контрацептиви	Знижується надійність контрацепції та підвищується частота "проривних" кровотеч
Карбамазепін	Зменшується концентрація доксицикліну в плазмі і скорочується $T_{1/2}$ (індукція монооксигеназ і прискорення біотрансформації), що може призвести до зменшення протимікробної активності
Колестипол	Зменшення всмоктування доксицикліну
Мінеральні добавки	Тетрацикліни утворюють важкорозчинні комплекси з іонами кальцію, заліза, цинку, алюмінію та інших важких металів. Тому не слід приймати тетрацикліни одночасно з мінеральними добавками
Натрію гідрокарбонат	Зменшення всмоктування доксицикліну
Пеніциліни	Зменшення бактерицидної дії пеніцилінів
Рифампіцин	Зменшення концентрації доксицикліну в плазмі і скорочення $T_{1/2}$ (індукція монооксигеназ і прискорення біотрансформації), що може призвести до зменшення протимікробної активності
Сульфат магнію	Зменшення всмоктування доксицикліну
Фенітоїн (Дифенін)	Зменшення концентрації доксицикліну в плазмі і скорочення $T_{1/2}$ (індукція монооксигеназ і прискорення біотрансформації), що може призвести до зменшення протимікробної активності
Холестирамін	Зменшення всмоктування доксицикліну
метацикліну	
Антациди	Зменшення абсорбції метацикліну
Бактерицидні засоби	Зниження ефективності бактерицидних засобів
Колестипол	Зменшення абсорбції метацикліну
Магнієвмісні препарати	Зменшення абсорбції метацикліну
Натрію гідрокарбонат	Зменшення абсорбції метацикліну
Препарати заліза	Зменшення абсорбції метацикліну
Препарати, які містять кальцій	Утворюються хелатні комплекси, зменшується антибактеріальна активність метацикліну
Ретинол	Можливе підвищення внутрішньочерепного тиску
Холестирамін	Зменшення абсорбції метацикліну

Продовження табл. 24

1	2
тетрацикліну	
Антациди	Зменшення абсорбції тетрацикліну
Антитромботичні засоби	Може знадобитися зменшення дози антитромботичних засобів
Бактерицидні засоби	Зниження активності бактерицидних засобів
Гормональні контрацептиви	Зменшується ефективність гормональних контрацептивів, зростає ризик маткових кровотеч
Магнієвмісні препарати	Зменшення абсорбції тетрацикліну
Препарати заліза	Зменшення абсорбції тетрацикліну
Препарати, які містять кальцій	Зменшення абсорбції тетрацикліну
Ретинол	Зростання ризику розвитку внутрішньочерепної гіпертензії
Холестирамін	Зниження всмоктування тетрацикліну з ШКТ

Так, всмоктування тетрациклінів знижується при їх одночасному застосуванні з препаратами, які містять дво- і тривалентні іони кальцію, марганцю, алюмінію, цинку, заліза у результаті безпосередньої взаємодії їх у просвіті кишечника з утворенням хелатних комплексів. Це може спричинювати зниження рівня антибіотиків в крові нижче терапевтичного. Для попередження негативних наслідків фармакокінетичної взаємодії інтервал між прийманнями тетрациклінів, з одного боку, і антацидними, антидіарейними, залізовмісними препаратами – з іншого, повинен становити не менше 3 год.

Дія тетрациклінів може зменшуватись внаслідок прискорення їх інактивації при комбінованому застосуванні з індукторами мікросомальної ферментної системи – дифеніном, карбамазепіном, рифампіцином, кордіаміном тощо. Тетрацикліни можуть підсилити антикоагулянтну дію непрямих антикоагулянтів, розслаблення м'язів, яке викликають периферичні міорелаксанти, гіпоглікемічну дію протидіабетичних препаратів, зокрема похідних сульфонілсечовини, але зменшити ефективність пероральних протизаплідних засобів.

При поєднанні тетрациклінів з деякими діуретиками (фуросемідом, етакриновою кислотою) зростає ризик нефротоксичності. Є дані про розвиток внутрішньочерепної гіпертензії (псевдотуморозний синдром) при поєднаному застосуванні тетрациклінів з препаратами ретинолу (подібну комбінацію препаратів можна зустріти при лікуванні юнацьких вугрів).

Тетрацикліни можуть підсилювати ефект міорелаксантів периферичної дії (тубокурарину, піпекуронію, дитиліну тощо). Ослаблення нервово-м'язової передачі тетрациклінами пов'язують із здатністю цих препаратів утворювати хелатні сполуки з іонами кальцію, який необхідний для вивільнення ацетилхоліну. Міопаралітичну дію тетрациклінів можна зменшити внутрішньовенним введенням солей кальцію.

Тетрацикліни не можна вводити в одному шприці з гепарином, глюкокортикостероїдами, барбітуратами, макролідами та багатьма іншими засобами, оскільки між ними спостерігається хімічна взаємодія.

На всмоктування, біодоступність та фармакологічну активність тетрациклінів істотний вплив можуть мати компоненти харчових продуктів. Зокрема, казеїнат кальцію, який міститься у молоці, знижує всмоктування і концентрацію тетрацикліну в крові на 50-60 %. Для попередження негативних наслідків подібної фармакокінетичної взаємодії інтервал між прийманнями тетрациклінів та вживанням молока повинен становити 2-3 год.

При призначенні тетрациклінів рекомендують для попередження утворення високотоксичних нітрозоамінів та канцерогенних амінів уникати вживання в їжу ковбас, шинки та інших продуктів, для консервації яких використовують нітрити та нітрати.

У хворих, які регулярно вживають алкоголь, період напівелімінації доксицикліну скорочується і його антибактеріальна активність може зменшуватись нижче терапевтичного рівня.

АМІНОГЛІКОЗИДИ

Аміноглікозиди є однією з найстаріших груп антибіотиків. Перший препарат цієї групи – стрептоміцин – був запропонований З. Ваксманом у 1943, а з 1946 р. його почали використовува-

ти у клінічній практиці. Протягом наступних десятиліть і у наш час він залишається одним із ефективних засобів для лікування туберкульозу.

Загальна назва "аміноглікозиди" для даної групи речовин застосовується у зв'язку із спільною хімічною будовою: їх молекула містить аміноцукри, які з'єднуються глікозидним зв'язком з агліконом (нецукровим фрагментом).

Залежно від часу виникнення та впровадження у клінічну практику аміноглікозиди (АГ) поділяють на 3 групи:

I покоління: стрептоміцин, неоміцин, мономіцин, канаміцин.

II покоління: гентаміцин, тобраміцин, сизоміцин, нетилміцин.

III покоління: амікацин.

Оригінальні препарати аміноглікозидів та їх аналоги, які зареєстровані та дозволені для медичного застосування в Україні, представлені в таблиці 25.

Таблиця 25. **Оригінальні препарати аміноглікозидів та їх аналоги, які зареєстровані та дозволені для медичного застосування в Україні**

Міжнародна назва	Торгівельна назва аналогів
Амікацин	Амікацин-КМП*, амікацину сульфат*, амікін, флекселіт
Гентаміцин	Гентаксан*, гентаміцен, гентаміцин, гентаміцин К, гентаміцин-КМП*, гентаміцин-ПОС, гентаміцину сульфат*, гентаміцину сульфат-Дарниця*
Канаміцин	Канаміцин-КМП*, канаміцину сульфат*
Нетилміцин	Нетроміцин
Спектиноміцин	Кірин, тробіцин
Стрептоміцин	Стрептоміцин-КМП*, стрептоміцину сульфат*
Тобраміцин	Бруламіцин, тобраміцин, тобрекс

Примітка. * – препарати АГ вітчизняного виробництва.

Механізм дії аміноглікозидів пов'язаний з такими моментами: а) реагують з 30S рибосомною субодиницею на стадії ініціації білкового синтезу, що призводить до припинення синтезу білків; б) реагують з 30S рибосомною субодиницею на стадії елонгації поліпептидного ланцюга, що призводить до синтезу не-

повноцінних протеїнів, що викликає порушення проникності клітинних мембран та інших функцій, необхідних для нормальної життєдіяльності мікроорганізмів; в) перешкоджають реплікації ДНК. Для прояву антибактеріальної дії аміноглікозидів необхідне їх зв'язування з мембранними структурами бактеріальної клітини та респіраторними хінонами. Останні забезпечують транспорт аміноглікозидів всередину клітини та доставку до рибосом.

Спектр дії аміноглікозидів широкий. У таблиці 26 подано порівняльну антибактеріальну активність деяких препаратів I, II та III поколінь.

Аміноглікозиди пригнічують, в основному, грамнегативні бактерії (кишкову паличку, сальмонели, клебсієли, особливо K. pneumoniae, протей, ієрсінії, бруцели, кампілобактери, гелікобактери, серації, шигели тощо), хоча впливають і на деякі грампозитивні мікроорганізми, зокрема на стафілококи, які резистентні до інших антибіотиків. Стрептоміцин, канаміцин, амікацин активні відносно M. tuberculosis і деяких атипових мікобактерій; АГ II (гентаміцин, тобраміцин, нетилміцин) і III (амікацин) покоління більш активні відносно P. aeruginosa. У наш час до амікацину чутливі 77 % штамів стафілококів, 76 % штамів ентеробактерій, 84 % штамів псевдомонад.

Природну резистентність до аміноглікозидів проявляють мікроорганізми, в яких відсутні респіраторні хінони, зокрема анаероби – клостридії та бактероїди. Тому при тяжких інфекціях, викликаних асоційованою мікрофлорою, аміноглікозиди звичайно поєднують з антианаеробними препаратами – кліндаміцином, метронідазолом та з цефалоспоринами, що мають антианаеробну активність (цефокситином, цефотетаном, цефметазолом).

Крім цього, аміноглікозиди проявляють синергічну дію у комбінації з бета-лактамами (пеніцилінами, цефалоспоринами, карбапенемами), фторхінолонами, що дозволяє включати їх у складні схеми емпіричної терапії та індивідуалізувати лікування. Так, здатність до пригнічення синьогнійної палички зростає при поєднанні гентаміцину, тобраміцину, амікацину, нетилміцину з цефалоспоринами, що мають антипсевдомонадну активність (цефтазидимом, цефоперазоном, цефепімом, сульперазоном – комбінацією цефоперазону з інгібітором бета-лактамаз сульбактамом).

Таблиця 26. **Антибактеріальна активність деяких аміноглікозидів I, II та III поколінь** (В.П. Яковлев, С.В. Яковлев и соавт., 2003; зі змінами)

Мікроорганізми	Гентаміцин	Тобраміцин	Амікацин	Нетилміцин	Стрептоміцин
Грампозитивні аеробні мікроорганізми:					
S. aureus	++	++	++	++	+
S. epidermidis	++	++	++	++	+
S. pyogenes	–	–	–	–	–
S. pneumoniae	–	–	–	–	–
E. faecalis	–	–	–	–	–
Nocardia spp.	–	–	++	–	–
Грамнегативні аеробні мікроорганізми:					
Acinetobacter spp.	+	+	++	+	+
Enterobacter spp.	++	++	++	++	++
E. coli	++	++	++	++	++
H. influenzae	+	+	++	++	++
K. pneumoniae	++	++	++	++	++
M. catarrhalis	++	++	++	++	+
M. morganii	+	++	++	++	+
N. gonorrhoeae	+	+	+	+	+
N. meningitidis	+	+	+	+	+
P. aeruginosa	++	++	++	+	+
P. mirabilis	++	++	++	++	++
P. rettgeri	++	++	++	++	++
P. stuartii	+	+	++	+	++
Salmonella spp.	++	++	++	++	++
Shigella spp.	++	++	++	++	++
S. marcescens	++	+	++	++	++
S. maltophilia	+	–	+	+	+
Мікобактерії:					
M. tuberculosis	–	–	++		++
M. avium	–	+	++		+
Анаероби	–	–	–	–	–
Хламідії	–	–	–	–	–

Примітки: "++" – високочутливі; "+" – чутливі; "–" стійкі.

Аміноглікозиди не впливають на S. pneumoniae, тому їх призначення для емпіричної терапії позалікарняної пневмонії, яка часто спричиняється пневмококом, є помилковим.

Існують численні механізми виникнення резистентності мікроорганізмів до аміноглікозидів. Основним з них є ферментативна інактивація специфічними ензимами (ацетилтрансферазами, аденілілтрансферазами, фосфотрансферазами), яких налічується понад 50. Відіграють роль також плазмідні та хромосомні типи виникнення стійкості мікроорганізмів, модифікації клітинних мішеней до аміноглікозидів, порушення їх проникності через клітинні мембрани. Розповсюдженню резистентності до аміноглікозидів сприяє зростання кількості штамів грамнегативних мікроорганізмів, що продукують бета-лактамази розширеного спектра і одночасно мають резистентність до багатьох антибіотиків.

Разом з тим, стійкість до аміноглікозидів формується повільніше порівняно з резистентністю до цефалоспоринів, особливо III покоління останніх. Деякі клінічні штами мікроорганізмів можуть мати неповну перехресну резистентність: мікобактерії туберкульозу, які стійкі до стрептоміцину, можуть зберігати чутливість до канаміцину, а гентаміциностійкі синьогнійні палички – до амікацину.

Найактивнішими препаратами з групи аміноглікозидів у сучасній клініці вважаються амікацин та нетилміцин, які стійкі практично до всіх бета-лактамаз та мають дуже широкий спектр активності.

Фармакокінетика. Аміноглікозиди практично не всмоктуються з шлунково-кишкового тракту. Резорбція аміноглікозидів (неоміцину, канаміцину), які зрідка використовують для деконтамінації кишечника, може різко зростати при запальних процесах у кишечнику. Всмоктування аміноглікозидів при нанесенні на пошкоджену шкіру, наприклад при опіках, може призвести до розвитку токсичних ефектів. З цих же міркувань аміноглікозиди не рекомендується вводити у черевну та плевральну порожнини, у суглоби, тому що звідти вони добре всмоктуються.

Для отримання резорбтивного ефекту аміноглікозиди вводять внутрішньовенно (краплинно), внутрішньом'язово, для впливу на мікрофлору кишечника – всередину.

У плазмі крові аміноглікозиди на 15-20 % зв'язані з білками. Ступінь зв'язування аміноглікозидів з білками плазми крові може

істотно підвищуватись при гіпомагні- чи гіпокальціємії. Концентрація аміноглікозидів у плазмі крові після введення однакової дози може значно коливатися – від незначної до токсичної величини (необхідно в процесі лікування контролювати їх рівень у крові).

У синовіальній та асцитичній рідинах концентрація аміноглікозидів дорівнює плазмовій, у багатьох тканинах становить 30-50 % від рівня в крові. В органах з хорошим кровопостачанням (печінка, легені, нирки, скелетні м'язи) визначаються їх високі концентрації. Через ГЕБ вони проникають погано, навіть при менінгіті. Для досягнення ефекту при цьому захворюванні амікацин, гентаміцин, тобраміцин іноді вводять ендолюмбально. Аміноглікозиди проникають через плацентарний бар'єр.

Виводяться аміноглікозиди у незміненому вигляді через нирки шляхом клубочкової фільтрації, створюючи високу концентрацію у сечі. Період напіввиведення всіх АГ у дорослих з нормальною функцією нирок становить 2-4 год, у новонароджених – 5-8 год, в дітей – 2,5-4 год. При нирковій недостатності період напіввиведення аміноглікозидів може зростати до 70 та більше годин.

Аміноглікозиди мають здатність накопичуватись у клітинах ниркових канальців. Концентрація аміноглікозидів (за винятком стрептоміцину) у корі нирок у 100 разів перевищує їх концентрацію у сироватці крові. Навіть через 25 днів після припинення лікування аміноглікозиди визначаються у тканині нирок. Це, з одного боку, робить їх надзвичайно ефективними препаратами для лікування інфекцій сечових шляхів, зокрема пієлонефриту, з іншого – створює підгрунтя для розвитку нефротоксичності. Доведено, що при pH сечі 7,5 антибактеріальна активність аміноглікозидів значно вища, ніж у кислому середовищі. Тому при їх застосуванні рекомендуються молочно-рослинна дієта та натрію гідрокарбонат (останній – до 10-15 г на добу).

Антибактеріальний ефект аміноглікозидів, які належать до дозозалежних антибіотиків, прямо залежить від їх концентрації в інфекційному вогнищі. Відповідно, найвищу ефективність вони проявляють при застосуванні у високих дозах. Тому більш доцільним є одноразове введення аміноглікозидів у повній добовій дозі: гентаміцину, нетилміцину та тобраміцину – 4-7 мг/кг, амікацину

– 15 мг/кг – за необхідності з наступною корекцією дози після повторних визначень концентрації препаратів у крові. Дозування аміноглікозидів у дорослих та дітей представлено у таблицях 27 та 28.

Таблиця 27. **Дозування аміноглікозидів у дорослих** (И.Г. Березняков, 2002)

Препарат	Дозування
Стрептоміцин	15 мг/кг/добу (не більше 1,0 г/добу) за 1-2 введення в/м або в/в
Неоміцин	0,5 г всередину 4 рази на добу протягом 1-2 днів
Канаміцин	15 мг/кг/добу за 1-2 введення в/м або в/в
Гентаміцин	3-5 мг/кг/добу за 1-2 введення в/м або в/в; при інфекційному ендокардиті – 3 мг/кг/добу за 2-3 введення в/в або в/м
Тобраміцин	3-5 мг/кг/добу за 1-2 введення в/м або в/в
Нетилміцин	4-7,5 мг/кг/добу за 1-2 введення в/м або в/в
Амікацин	15-20 мг/кг/добу за 1-2 введення в/м або в/в

Таблиця 28. **Дозування аміноглікозидів у дітей віком від 1 міс. до 12 років** (И.Г. Березняков, 2002)

Препарат	Дозування
Стрептоміцин	15-20 мг/кг/добу (не більше 2,0 г/добу) за 1 введення в/м
Гентаміцин	3-5 мг/кг/добу за 1-2 введення в/м або в/в
Тобраміцин	3-5 мг/кг/добу за 1-2 введення в/м або в/в
Нетилміцин	4-7,5 мг/кг/добу за 1-2 введення в/м або в/в
Амікацин	15-20 мг/кг/добу за 1-2 введення в/м або в/в

При такому способі введення аміноглікозидів відбувається істотне зростання площі під фармакокінетичною кривою, що зумовлює більш тривалу дію на збудників високих концентрацій препаратів та збільшення їх постантибіотичного ефекту (проміжок часу, протягом якого антибіотик здатний пригнічувати життєдіяльність мікроорганізмів після його короткої експозиції) до 5-7 год (при триразовому введенні аміноглікозидів протягом доби останній не перевищує 1-2 год). Встановлено також, що для досягнення найви-

щої ефективності лікування аміноглікозидами необхідно, щоб співвідношення між їх максимальною концентрацією у плазмі крові та мінімальною пригнічуючою концентрацією (МПК) було більше 8, хоча збільшення цього показника до 10-12 не призводить до подальшого наростання ефективності препаратів.

Істотною перевагою введення аміноглікозидів 1 раз на добу є також те, що при цьому зменшується ступінь їх накопичення у кірковому шарі нирок, а отже, і нефротоксичність.

Разом з тим, існують ситуації, в яких слід віддати перевагу традиційній схемі введення (багаторазове протягом доби) АГ: при інфекційному (насамперед ентерококовому) ендокардиті, нейтропенії, випадках, коли змінюється їх фармакокінетика, зокрема при опіках.

Аміноглікозиди показані при тяжких інфекціях, що викликані чутливими до них грамнегативними бактеріями або стафілококами. Вони використовуються при септицемії, абдомінальному сепсисі, сепсисі на грунті інфекції органів малого таза, перитоніті та абсцесі черевної порожнини, ускладнених інфекціях респіраторного тракту, при ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів, часто – для емпіричної терапії бактеріальних інфекцій з тяжким перебігом. Аміноглікозиди також показані при бактеріальному ендокардиті, який викликаний ентерококами, стрептококами або стафілококами.

У перелічених випадках 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.

Неоміцин, мономіцин використовують місцево (при захворюваннях шкіри, очей, вух), мономіцин, канаміцин – і перорально (для стерилізації кишечника перед оперативним втручанням, перед застосуванням імунодепресантів, при амебіазі, у комплексній терапії печінкової коми – для зменшення кількості мікроорганізмів у шлунково-кишковому тракті і, відповідно, утворення аміаку).

Стрептоміцин, канаміцин призначають хворим на туберкульоз, туляремію, чуму.

На основі численних досліджень розроблено узагальнені показання для застосування аміноглікозидів у клініці:

- на початковій стадії інфекційних процесів невідомої етіології при їх тяжкому перебігу (у поєднанні з бета-лактамними антибіотиками);

- при значному гнійно-запальному компоненті тяжких інфекцій (перитоніт, сепсис, медіастиніт, абсцеси та флегмони м'яких тканин тощо);

- при загостренні хронічних гнійно-запальних захворювань та ускладнень, в тому числі при формуванні вторинних імунодефіцитів;

- на ранній стадії розвитку вторинних бактерійних менінгітів;

- в урологічний практиці (концентрація аміноглікозидів у сечі значно перевищує МІК для більшості збудників інфекцій сечовивідних шляхів) – при тяжких формах пієлонефриту, інфекції сечовивідних шляхів, спричиненої грамнегативними збудниками (за умови неефективності інших антибіотиків);

- для здійснення профілактики післяопераційних гнійних ускладнень (у поєднанні з бета-лактамними антибіотиками, метронідазолом або іншими антианаеробними препаратами);

- при інфекціях шкіри та підшкірної клітковини при опіках;

- при септичному артриті, який викликаний грамнегативними збудниками;

- при особливо небезпечних інфекційних захворюваннях (чума, туляремія).

При перелічених процесах перевагу віддають амікацину та нетилміцину. При виділенні штамів мікроорганізмів, що мають резистентність до гентаміцину, тобраміцину і сизоміцину, антибіотиком вибору серед аміноглікозидів є нетилміцин. Частота виділення резистентних до нього збудників на сьогоднішній день не перевищує 8-12 %.

Тривалість терапії аміноглікозидами не повинна перевищувати 7-10 днів. Для деконтамінації кишечника їх застосовують протягом 1-2 днів.

Гентаміцину сульфат (гараміцин), порівняно з аміноглікозидами I покоління активніше впливає на стафілококи, кишкову паличку, бруцели. Діє на синьогнійну паличку. Його використо-

вують у добовій дозі 0,8-1,2 мг/кг маси тіла хворого, при тяжких інфекціях – до 3,0 мг/кг. Препарат вводять внутрішньом'язово, при цьому застосовують готовий розчин в ампулах або готують розчин ex tempore з порошку, що міститься у флаконах. Внутрішньовенно краплинно вводять лише ампульований розчин. Добову дозу препарату розподіляють на 2-3 ін'єкції.

При захворюваннях шкіри гентаміцину сульфат використовують у вигляді 0,1 % мазі, якою змащують уражені ділянки 2-3 рази на день.

Гентаміцин має здатність до кумуляції при повторних ін'єкціях через 8 год, ризик якої зростає при нирковій недостатності. Тому для попередження токсичних ефектів у процесі застосування препарату необхідний моніторинг його концентрації у сироватці крові.

Амікацин за антибактеріальною дією переважає гентаміцин й інші аміноглікозиди, особливо відносно родин Klebsiella і Providencia. Діє бактерицидно. Після внутрішньом'язового введення препарату через 1 год спостерігається максимальна концентрація у сироватці крові. На 4-10 % зв'язується з білками плазми крові. Проникає через плацентарний бар'єр. Через нирки виводиться майже 90 % препарату. Амікацин показаний при бронхо-легеневих захворюваннях (бронхіти, пневмонії, плеврити, емпієма плеври), ендокардиті, менінгіті, перитоніті, сепсисі (в тому числі викликаному P. aeruginosa); захворюваннях сечостатевої системи (пієлонефрит, цистит, уретрит, простатит, епідидиміт, параметрит), шкіри, м'яких тканин, кісток та суглобів (артрит, остеомієліт), інфікованих опіках та ін.

Амікацин застосовують внутрішньом'язово у добовій дозі 15 мг/кг (2-3 ін'єкції). У тяжких випадках і при інфекціях, викликаних P. aeruginosa, препарат вводять по 500 мг 3 рази на добу або по 750 мг 2 рази на добу. При ожирінні, асциті, набряках дозу амікацину й інших аміноглікозидів необхідно розраховувати за ідеальною вагою (див. додаток 12).

Препарат має меншу токсичність порівняно з гентаміцином або тобраміцином.

Неоміцину сульфат у зв'язку з високою токсичністю застосовують місцево, зрідка – всередину. Місцево препарат призна-

чають при гнійних захворюваннях шкіри, інфікованих ранах, кон'юнктивітах, кератитах у вигляді розчинів (5 мг в 1 мл) або мазей. Кількість 0,5 % мазі на одне змащування не повинна перевищувати 25-50 г, 2 % – 5-10 г. Пероральне призначення неоміцину сульфату (по 0,1-0,2 г 2 рази на добу) проводять при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, зокрема при ентеритах, викликаних стійкими до інших антибіотиків мікроорганізмами, іноді – для санації кишечника перед оперативним втручанням на травному каналі.

Тривалість терапії аміноглікозидами не повинна перевищувати 7-10 днів. Для деконтамінації кишечника неоміцин застосовують 1-2 дні.

Побічний вплив аміноглікозидів доволі серйозний. Насамперед, для них характерна ототоксична, нефротоксична дія та здатність провокувати нервово-м'язову блокаду.

Ототоксична дія аміноглікозидів зустрічається у 10-25 % хворих і є наслідком їх інтенсивного зв'язування з фосфоінозитидами клітинних мембран структур внутрішнього вуха і проявляється необоротним порушенням структури і функції волоскових клітин і еферентних волокон у внутрішньому вусі з розвитком часткової або повної втрати слуху, в дітей раннього віку розвиток глухоти тягне за собою і виникнення німоти.

При застосуванні стрептоміцину та гентаміцину першими проявами ототоксичної дії бувають вестибулярні розлади: запаморочення, зміни ходи тощо, кохлеарні ж ураження (виникнення глухоти) виникають пізніше. Часто першими ознаками ототоксичності є дзвін у вухах (спостерігається не завжди) та зміна сприйняття високих частот (понад 4000 гц) при аудіометрії. При прогресуванні змін хворі починають відмічати погіршання сприйняття розмовної мови. Нерідко ототоксичні зміни бувають оборотними, але, як правило, на довший час зберігаються залишкові явища, іноді глухота залишається до кінця життя, особливо якщо аміноглікозиди використовують у пацієнта із вже існуючим зниженням даної функції. Більша небезпека розвитку ототоксичної дії є при парентеральному застосуванні мономіцину, канаміцину, амікацину. Вона може спостерігатися і при місцевому застосуванні неоміцину, який

вважається найбільш ототоксичним аміноглікозидом, у разі його всмоктування з поверхні рани, виразки тощо.

Появі ототоксичної дії аміноглікозидів сприяють:

1) Застосування їх у великих дозах та, відповідно, наростання рівня їх концентрації в крові, що перевищує допустимі величини. Зокрема, для амікацину, канаміцину ототоксична концентрація в крові становить 35-40 мкг/мл, для гентаміцину і тобраміцину – понад 10-12 мкг/мл.

2) Наявність у хворого отиту, менінгіту, травм черепа, в тому числі пологової травми, гіпоксії під час пологів.

4) Перевищення допустимих термінів лікування аміноглікозидами. Порівняно безпечним вважається їх застосування протягом 7-10 днів. При тривалішому призначенні (понад 2-3 тижні) ризик токсичних ефектів істотно зростає.

5) Попереднє або одночасне застосування інших аміноглікозидів.

6) Попереднє або одночасне з аміноглікозидами призначення потужних діуретиків (фуросеміду, кислоти етакринової, маніту, тіазидів).

7) Дегідратація.

8) Похилий та старечий вік пацієнта.

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, етакринову кислоту тощо).

Нефротоксична дія аміноглікозидів реєструється у 8-26 % пацієнтів і виникає внаслідок їх накопичення у кірковій речовині нирок, звідки вони екскретуються іноді протягом 11 діб після відміни препарату.

Порушення функції нирок при застосуванні аміноглікозидів проявляється зниженням процесів фільтрації і секреції, концентраційної здатності, протеїнурією, розвитком неолігуричної ниркової недостатності. Найбільш небезпечним є ураження нирок при застосуванні гентаміцину, амікацину, канаміцину, тобраміцину.

Факторами ризику ураження нирок при лікуванні АГ є низький артеріальний тиск, дегідратація, гіпокаліємія, одночасне або попереднє призначення "петльових" діуретиків (фуросеміду й етакринової

кислоти), інших аміноглікозидів, цефалоспоринів, ванкоміцину, амфотерицину В, нестероїдних протизапальних агентів, кліндаміцину, піперациліну, метоксифлурану, верапамілу, внутрішньовенних радіоконтрастних засобів, поліглюкіну, фоскарнету. Ризик нефротоксичності більший при похилому віці хворого. Разом з тим, він є меншим, ніж у дорослих, у дітей перших 3-х місяців життя, що пов'язують з незрілістю у них механізмів захоплення антибіотиків клітинами канальцевого епітелію. Деякі фактори, що сприяють розвитку нефротоксичності аміноглікозидів, представлено у таблиці 29.

Таблиця 29. **Фактори, що сприяють розвитку нефротоксичності аміноглікозидів** (С.М. Кузнецова, 2002)

Фактори ризику	Коментар
Фактори, які обумовлені властивостями антибіотиків:	
Природна нефротоксичність	Гентаміцин>тобраміцин>амікацин>нетилміцин
Схема застосування (2-3 рази на добу чи одноразове введення добової дози)	Безпечнішим є одноразове введення добової дози
Тривалість терапії	Високий ризик розвитку ниркової недостатності при тривалості терапії понад 2 тижні
Фактори, які пов'язані із захворюванням:	
Гіпоксемією різного походження	Ризик нефротоксичності зростає
Респіраторним дистрес-синдромом	Зростання канальцевої нефротоксичності
Гіпербілірубінемією	Пролонгування проявів канальцевої нефротоксичності
Сепсисом, спричиненим грамнегативними збудниками	Поєднання ендотоксемії з лихоманкою створює високий ризик нефротоксичності
Існуючою нирковою недостатністю	Підвищується ризик нефротоксичності
Існуючою нирковою ішемією	Загострюються порушення у клубочках нирок у 30 % пацієнтів
Порушенням електролітного балансу	Гіперкальціємія, знижений вміст іонів калію та магнію

Не дивлячись на значну небезпечність нефротоксичної дії і розвитку гострої ниркової недостатності при поєднанні АГ з цефалоспоринами, така комбінація препаратів у наш час використовується досить часто при емпіричній терапії тяжких госпітальних інфекцій для потенціювання та розширення спектра антибактеріального впливу. Зрозуміло, що таке лікування є фактично "терапією відчаю".

При призначенні АГ пацієнтам з нирковою недостатністю необхідна корекція режиму дозування (табл. 30, 31 та додаток 12).

Таблиця 30. **Інтервали між введеннями гентаміцину пацієнтам з порушенням функції нирок** (О.П. Викторов и соавт., 2002)

Сечовина (ммоль/л)	Кліренс креатиніну (мл/с)	Інтервал між введеннями і дози
< 6,7	> 1,2	80 мг кожних 8 год
6,7 – 16,7	0,5 – 1,2	80 мг кожних 12 год
16,7 – 33,3	0,2 – 0,5	80 мг кожних 24 год
> 33,3	0,1 – 0,2	80 мг кожних 48 год

Таблиця 31. **Рекомендовані дози АГ для пацієнтів з порушенням функції нирок** (О.П. Викторов и соавт., 2002; В.П. Яковлев, С.В. Яковлев, 2003)

Сироватковий креатинін (мкм/л)	Кліренс креатиніну (мл/с/1,73 м^2)	Відсоток від стандартних доз
⩽ 88	> 1,67	100
89 – 115	1,17 – 1,67	80
116 – 141	0,92 – 1,17	65
142 – 168	0,75 – 0,92	55
169 – 194	0,67 – 0,75	50
195 – 211	0,58 – 0,67	40
212 – 265	0,50 – 0,58	35
266 – 309	0,42 – 0,50	30
310 – 354	0,33 – 0,42	25
355 – 451	0,25 – 0,33	20
452 – 583	0,17 – 0,25	15
584 – 707	< 0,17	10

Порівняльна ото- та нефротоксичність різних аміноглікозидів представлена у таблиці 32.

Таблиця 32. **Порівняння токсичності аміноглікозидів**
(И.Г. Березняков, 2002)

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

Примітки: "+" – ризик мінімальний; "++" – ризик помірний;
"+++" – ризик значний.

Як видно з таблиці 32, найбезпечнішими є амікацин та нетилміцин.

Нейротоксичність аміноглікозидів пов'язана із їх здатністю порушувати синаптичну передачу імпульсів (за рахунок гальмування вивільнення Ca^{2+} і ацетилхоліну з пресинаптичних закінчень). Вона проявляється різкою м'язовою слабкістю (навіть при коротких курсах лікування аміноглікозидами), пригніченням скорочення дихальної мускулатури і навіть зупинкою дихання. Ймовірність даного ускладнення зростає в осіб, що отримували міорелаксанти, при міастенії, паркінсонізмі, при одночасному застосуванні препаратів магнію, антидепресантів, антибіотиків з групи лінкозамідів (лінко- або кліндаміцину).

При виникненні симптомів нервово-м'язової блокади при застосуванні АГ показане внутрішньовенне введення розчину кальцію хлориду, антихолінестеразних препаратів (прозерину), за необхідності – проведення гемодіалізу, перитонеального діалізу, реанімаційних заходів.

При терапії аміноглікозидами відмічаються й інші симптоми ураження нервової системи: енцефалопатія, загальна слабість, парестезії, головний біль, посмикування м'язів, відчуття оніміння, судоми, сонливість, в дітей – психози. При застосуванні стрептоміцину можлива поява печії, оніміння чи парестезій в ділянці обличчя та порожнини рота.

За ступенем зростання токсичності аміноглікозиди можна розмістити у такий ряд: сизоміцин < нетилміцин < гентаміцин < тобраміцин < амікацин < неоміцин < стрептоміцин < мономіцин < канаміцин.

Інші побічні ефекти аміноглікозидів: висипки, підвищення температури тіла, зміни з боку крові (лейкопенія, гемолітична анемія), геморагії (антагонізм відносно фактора V згортання крові), алергічні реакції (характерна перехресна алергія до всіх засобів цієї групи), розвиток суперінфекції, в дітей – гіпокальціємія, гіпомагніємія, гіпокаліємія. При внутрішньовенному введенні можуть виникати флебіти. Аміноглікозиди можуть пригнічувати імунітет, що необхідно враховувати, особливо у гострій фазі інфекційного процесу.

Взаємодія. Поєднання аміноглікозидів з іншими антибіотиками здійснюють для розширення спектрів антибактеріальної активності і гальмування розвитку резистентності мікроорганізмів. Синергічними є такі комбінації аміноглікозидів:

- з беталактамними антибіотиками – цефотаксимом, цефтріаксоном (при тяжкому сепсисі без нейтропенії, при бактеріологічному підтвердженні наявності грамнегативних бактерій);
- з антианаеробними препаратами – кліндаміцином, метронідазолом (при терапії змішаних інфекцій малого таза);
- з антипсевдомонадними антибіотиками – піперацилін, піперацилін/тазобактамом, цефтазидимом, сульперазоном, цефепімом (при підтвердженій синьогнійній інфекції різної локалізації).

Аміноглікозиди не можна вводити в одному шприці або системі для внутрішньовенного введення з іншими антибіотиками (пеніцилінами, поліміксином В, цефалоспоринами) – можлива фізико-хімічна несумісність. АГ не можна поєднувати у системі для ін'єкцій з амінофіліном. Останній має лужні властивості, що спричиняє інактивацію антибіотиків. Амікацин фармацевтично несумісний з вітамінами групи В і С, амфотерицином, гепарином, калію хлоридом, нітрофурантоїном, деякими пеніцилінами, хлортіазидом, цефалоспоринами, тетрациклінами, еритроміцином; гентаміцин – з ампіциліном, вітаміном B_2, амфотерицином В, бензилпеніциліном, фенобарбіталом, преднізолоном, дифеніном, димедролом, гепарином; нетилміцин – з пеніциліном.

Одночасне призначення аміноглікозидів із дипразином, засобами для інгаляційного наркозу, сульфатом магнію, лідокаїном, новокаїнамідом, аміназином збільшує ризик нервово-м'язової блокади. Нестероїдні протизапальні засоби можуть загальмувати виведення аміноглікозидів з організму, що призведе до прояву їх специфічної побічної дії.

Незалежно від того, за якими показаннями використовують аміноглікозиди, необхідно контролювати функції дихання, аудіо- та вестибулограми, діурез, концентрації препарату в сироватці крові, концентрації кальцію та магнію у сироватці крові.

ХЛОРАМФЕНІКОЛИ (ФЕНІКОЛИ)

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

Левоміцетин використовується у клініці близько 60 років.

Механізм дії. Діє на синтез білка у мікробних клітинах, пригнічуючи фермент пептидилтрансферазу, який сприяє елонгації поліпептидного ланцюга на рибосомах. Має бактеріостатичну активність відносно більшості мікроорганізмів. На деякі бактерії (S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae) діє бактерицидно.

Спектр антибактеріальної активності широкий. Активний відносно грампозитивних (стафіло- і стрептококи) і грамнегативних коків (гонококи, менінгококи), багатьох бактерій (кишкова і гемофільна палички, сальмонели, шигели, клебсієли, серації, єрсинії, протей), рикетсій, спірохет, хламідій. Проявляє активність відносно штамів збудників, стійких до пеніциліну, стрептоміцину, сульфаніламідів.

У літературі останніх років є повідомлення про невисоку чутливість, нерідко резистентність (20-60 % випадків), до левоміцетину ряду штамів шигел, сальмонел, особливо S. thyphimurium, що, очевидно, зв'язано з тривалим, часто неконтрольованим застосуванням препарату. У грампозитивних коків, менінгококів, нейсерій рівень резистентності до хлорамфеніколу не перевищує 1 %.

Фармакокінетика. Біодоступність левоміцетину, який є високо ліпофільною сполукою, при застосуванні всередину більша,

ніж при парентеральному введенні його ефірів, і становить 90 %. Латентний період при пероральному застосуванні дорівнює 20 хв. Легко проникає у рідини і тканини організму, в тому числі через гематоенцефалічний бар'єр. Найвищі концентрації препарату визначаються у тканині печінки та нирок, у сечі. У плевральній, перитонеальній та синовіальній рідинах він міститься в концентраціях 30-50 % від сироваткової, у ліквері – 20-50 % (при менінгіті – 50-90 %). До 90 % препарату метаболізується у печінці шляхом відновлення і глюкуронідації. Левоміцетин виділяється переважно через нирки: 5-15 % – у незміненій формі, 80 % – у вигляді неактивних метаболітів. При порушеннях функції печінки $T_{1/2}$ левоміцетину може збільшуватись до 5-11 год (звичайно, він становить 1,5-3 год). У зв'язку з незрілістю функції печінки та нирок у новонароджених дітей, особливо у недоношених, $T_{1/2}$ левоміцетину в них може зростати до 24 год (у перші дні після народження), до 10 год (у віці 10 днів-4 тижні), до 6-7 год (у старшому віці).

Показання до застосування. Левоміцетин для системної дії (всередину, в/м, в/в) використовують лише як засіб резерву у випадках, коли менш токсичні антибіотики не ефективні або протипоказані. Він може бути застосований при:

- бактерійному менінгіті, спричиненому H. influenzae, N. meningitidis, S. pneumoniae, в тому числі у новонароджених та недоношених дітей;
- абсцесі мозку, який викликаний B. fragilis та іншими чутливими патогенами;
- черевному тифі, паратифі, дизентерії за умови, що у даному регіоні 80 % штамів цих збудників чутливі до левоміцетину;
- бруцельозі, туляремії, чумі;
- висипному тифі та інших рикетсіозах;
- тяжких гнійно-септичних процесах, в тому числі у черевній порожнині та порожнині малого таза;
- анаеробній інфекції, газовій гангрені;
- плямистій лихоманці Скелястих гір, Ку-лихоманці.

Левоміцетин призначають іноді місцево: при гнійно-запальних процесах шкіри та м'яких тканин, тріщинах сосків у матерів-годувальниць, бактерійних інфекціях очей (трахома, кон'юнктивіт, блефарит, кератит).

Препарат застосовують всередину у дозі 0,25-0,75 г через кожні 6 год. Для парентерального введення його використовують у вигляді хлорамфеніколу сукцинату натрієвої солі. Останній препарат є фармакологічно неактивним. Для прояву антимікробної дії необхідний його попередній гідроліз із вивільненням активного левоміцетину, який відбувається у плазмі крові, печінці, нирках та легенях. Швидкість гідролізу препарату, яка визначає інтенсивність його антимікробної дії, істотно варіює, особливо у новонароджених та в дітей раннього віку. Тому, за необхідності призначення їм левоміцетину, кожних 48 год треба контролювати його рівень у плазмі крові, який не повинен перевищувати допустимі величини (25-30 мг/л).

Побічна дія. Левоміцетин проявляє токсичний вплив на систему крові. Може розвиватись гіпохромна анемія в зв'язку з пригніченням синтезу гему (через 3-5 днів від початку лікування): супроводжується ретикулоцитопенією, зниженням рівня гемоглобіну і підвищенням концентрації заліза у сироватці крові. Левоміцетин може також бути причиною виникнення нейтропенії, тромбоцитопенії (розвиваються частіше на 10-14-й день лікування). Вказані гематологічні реакції є дозозалежними (виникають при передозуванні препарату – при перевищенні сироваткового рівня понад 25-30 мг/л) і, як правило, оберненими.

Надзвичайно тяжким ускладненням при застосуванні левоміцетину є фатальна апластична анемія, яка у більшості хворих призводить до смерті (частота її виникнення становить 1:24000-1:40000), розвивається відразу, іноді після приймання однієї дози антибіотика, або через декілька тижнів (місяців) після припинення його приймання (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 під впливом хлорамфеніколу може розвинутись інтенсивний гемоліз. Для попередження ускладнень з боку крові необхідно в процесі його призначення кожних 3 дні лікування робити аналіз крові.

Великі дози левоміцетину у новонароджених, особливо недоношених, іноді в дітей старшого віку, можуть викликати тяжку кардіоваскулярну недостатність – "сірий синдром плода" (синдром "сірого колапсу"). В основі його розвитку лежить накопичення хлорамфеніколу в організмі дитини у результаті вікової недостатності печінкової системи глюкуронокон'югації (знижена активність глюкуронілтрансферази) та видільної функції нирок. Симптоматика: метаболічний ацидоз, здуття живота, блювання, пронос, гіпотонія, гіпотермія, респіраторний дистрес, сіре забарвлення шкіри. Смерть, яка є наслідком тяжких порушень гемодинаміки, настає через 24-48 год у 40-60 % таких дітей. Показані реанімація, гемосорбція, замінне переливання крові. Гемодіаліз малоефективний.

Призначення левоміцетину провокує розвиток дисбактеріозу, суперінфекції, псевдомембранозного коліту, токсичного гепатиту.

Великі дози препарату можуть спричинити психомоторні розлади (сплутаність свідомості, зорові й слухові галюцинації). Можуть спостерігатися зниження гостроти зору і слуху, ретробульбарний неврит зорового нерва, периферичні неврити (слабкість м'язів кінцівок, відчуття поколювання, жару, болю в м'язах).

Неприпустиме неконтрольоване застосування левоміцетину, призначення його при легких формах інфекційних процесів та з профілактичною метою. У дітей до 3-річного віку він може бути використаний лише за життєвими показаннями. Левоміцетин протипоказаний при вагітності та лактації. Незважаючи на те, що він не має тератогенної дії, його застосування у вагітних жінок не проводять у зв'язку з великою ймовірністю мієлотоксичної дії в плода та розвитку "сірого синдрому " в новонародженого. Левоміцетин протипоказаний при захворюваннях печінки та нирок, дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази еритроцитів, захворюваннях органів кровотворення.

Взаємодія. Деякі небажані результати взаємодії левоміцетину з іншими лікарськими засобами представлено у табл. 33.

Синтоміцин, на відміну від левоміцетину, є не лівообертаючим ізомером, а D,L-формою (рацематом) трео-1-пара-нітрофенол-2-дихлорацетиламіно-1,3-пропандіолу. За спектром анти-

Таблиця 33. **Взаємодія левоміцетину та інших лікарських препаратів** (В.П. Яковлев, С.В. Яковлев и др., 2003)

Групи і ЛЗ	Результат
Алфетаніл (засіб для наркозу), у передопераційному періоді або під час операції	Зниження плазменного кліренсу та подовження дії алфетанілу
Протисудомні засоби (похідні гідантоїну), препарати, які пригнічують кровотворення та функцію кісткового мозку, цитостатики, променева терапія	Підсилення негативного впливу на кровотворення та кістковий мозок, необхідні контроль та корекція доз препаратів, які взаємодіють
Пероральні протидіабетичні засоби – толбутамід, хлорпропамід	Підсилення антидіабетичної дії (зниження метаболізму препаратів)
Пероральні естрогеновмісні контрацептиви	Підвищення частоти маткових кровотеч, зниження надійності контрацепції
Макроліди (еритроміцин) і лінкозаміди	Зниження активності макролідів і лінкозамідів (антагонізм на рівні мішені – субодиниці 50S рибосоми)
Фенобарбітал, рифампіцин (рифампін) та інші індуктори мікросомальних ферментів печінки	Підсилення метаболізму хлорамфеніколу, зниження його ефективної концентрації у сироватці крові та ефективності
Фенобарбітал, фенітоін, варфарин	Підвищення концентрації в крові фенобарбіталу, фенітоіну, варфарину, підсилення їх дії
Вітамін B_{12}, препарати заліза і фолієвої кислоти	Зниження стимулюючого впливу на гемопоез, рекомендується застосовувати інший антибіотик
Циклосерин	Підсилення нейротоксичної дії
Ристоміцин	Підсилення гепатотоксичності
Пеніциліни	Можливе пониження бактерицидної дії пеніцилінів

мікробної дії не відрізняється від левоміцетину. Препарат застосовують винятково зовнішньо у вигляді лініментів та інших лікарських форм при гноячкових ураженнях шкіри, гнійних ранах, опіках, виразках тощо.

ГЛІКОПЕПТИДНІ, ЛІПОПЕПТИДНІ ТА ПОЛІПЕПТИДНІ АНТИБІОТИКИ

Глікопептидні антибіотики

До глікопептидних антибіотиків належать ***ванкоміцин***, ***ристоміцин***, ***тейкопланін***, ***даптоміцин***.

Механізм дії: пригнічення синтезу пептидоглікану, який є структурним компонентом клітинної стінки бактерій. На ентерококи, коагулазонегативні стафілококи, деякі стрептококи глікопептиди діють бактеріостатично, на інші мікроорганізми – бактерицидно.

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

В останнє десятиліття у структурі гнійної інфекції стрімко зростає кількість захворювань, які спричинені грампозитивними мікроорганізмами, зокрема MRS (S. aureus) та MRCNS (S. epidermidis, S. saprophyticus, S. pyogenes тощо), які мають множинну стійкість до основних груп сучасних антибіотиків (бета-лактамів, тетрациклінів, аміноглікозидів, макролідів) та часто малочутливі до фузидину та рифампіцину. Частота виділення MRS та MRCNS коливається у різних стаціонарах від 6 до 50 %. Метицилінорезистентні стафілококи є частими збудниками найтяжчих форм госпітальної інфекції (генералізованої ранової інфекції, ангіогенного сепсису, ендокардиту після протезування клапанів тощо), особливо у відділеннях інтенсивної терапії, кардіохірургії та ін.

Ще однією групою мікроорганізмів, роль яких у виникненні тяжких нозокоміальних інфекцій (уросепсису, ангіогенного сепсису, ендокардиту та ін.) у наш час різко зросла, є ентерококи: E. faecalis та E. faecium. Ці мікроорганізми мають природну резистентність до більшості груп антибіотиків.

Глікопептидні антибіотики залишаються єдиною групою засобів, які зберігають високу активність відносно полірезистентних

стафілококів та ентерококів і проявляють лікувальну дію при інфекціях, ними спричинених. Разом з тим, у закордонних стаціонарах частота виділення ванкоміцинорезистентних ентерококів (VRE) становить понад 10 % і проявляє тенденцію до зростання.

До глікопептидних антибіотиків також чутливі такі бактерії: Listeria monocytogenes, більшість видів Corynebacterium spp., в тому числі C. jeikeium (один із збудників опортуністичних інфекцій при СНІДі).

Серед анаеробів до антибіотиків чутлива більшість видів Clostridium, в тому числі C. perfringens, C. difficile, Propionibacterium acnes. На грамнегативні бактерії ці антибіотики не діють.

Критерії чутливості мікроорганізмів до ванкоміцину такі (MIK):

- для стафілококів та ентерококів: < 4 мг/л – чутливі, < 8-16 мг/л – помірно чутливі, > 32 мг/л – стійкі;

- для стрепто-, в тому числі пневмококів: 1 мг/л – чутливі.

Критерії чутливості до тейкопланіну (MIK):

- для стафілококів та ентерококів: < 8 мг/л – чутливі, < 16 мг/л – помірно чутливі, > 32 мг/л – стійкі;

- для стрепто-, в тому числі пневмококів: < 8 мг/л – чутливі.

Фармакокінетика. Ванкоміцин добре проникає у тканини і рідини, обмежено – в ліквор. $T_{1/2}$ дорівнює 6 год. Вводять внутрішньовенно краплинно (протягом не менше 1 год) 2-3 рази на добу.

Тейкопланін при тяжких гнійно-септичних процесах вводять спочатку внутрішньовенно в дозі 12 мг/кг три рази з інтервалом у 12 год, а потім переходять на внутрішньовенне (чи внутрішньом'язове) введення у зазначеній дозі 1 раз на добу. Всередину антибіотики призначають тільки для лікування псевдомембранозного коліту: ванкоміцин – по 2 г на добу протягом 10-14 днів, тейкопланін – по 100 мг 2 рази на день протягом 10 днів або по 50 мг 4 рази на день протягом 7 днів.

Показання до застосування. Глікопептиди використовують при інфекціях будь-якої локалізації, викликаних такими мікроорганізмами, які мають множинну резистентність до інших антибіотиків:

- пеніцилінорезистентними пневмококами (менінгіт);

- метициліночутливими стафілококами (при алергії до бета-лактамних антибіотиків, зокрема до пеніцилінів та цефалоспоринів);

- метицилінорезистентними стафілококами;

- E. faecium;

- E. faecalis (штамами, які стійкі до ампіциліну), в тому числі при лікуванні інфекційного ендокардиту (у комбінації з гентаміцином);

- пеніцилінорезистентними пневмококами (при лікуванні менінгіту).

Глікопептидні антибіотики показані також при інфекційних процесах шунтів, клапанів, катетерів (катетер-асоційованому сепсисі, посттравматичному або післяопераційному гнійному менінгіті, інфекційному ендокардиті).

Їх застосовують при ентероколітах, викликаних стафілококами, ентерококами або клостридіями (псевдомембранозний коліт).

Побічні ефекти. Тяжкими ускладненнями, які частіше розвиваються при тривалому (понад 10 днів) застосуванні глікопептидів у великих дозах, є ототоксичність та нефротоксичність. Ризик нефротоксичної дії також зростає при наявності у хворого в анамнезі ниркової патології, застійній серцевій недостатності, гіповолемії, поєднаному застосуванні глікопептидів з іншими потенційно нефротоксичними препаратами, в осіб похилого та старечого віку. Для профілактики цього ускладнення необхідно призначати глікопептиди з урахуванням кліренсу креатиніну, в процесі лікування слідкувати за функцією нирок (діурез, сироваткова концентрація креатиніну), по можливості проводити моніторинг концентрації препаратів в крові (допустимий рівень – не більше 50 мг/л). Для профілактики ототоксичної дії глікопептидів, яка може проявлятися вестибулярними розладами, оборотним зниженням слуху, необоротною глухотою, не можна їх комбінувати з іншими ототоксичними засобами.

При швидкому внутрішньовенному введенні глікопептидів може розвиватись тромбофлебіт (для профілактики внутрішньовенна інфузія повинна тривати не менше години), при введенні у м'яз – болючість.

При терапії глікопептидами може спостерігатися "синдром червоної людини" ("синдром червоної шиї"): свербіння та почервоніння шкірних покривів обличчя та верхньої частини тулуба, шкірний свербіж, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, гіпотензія, біль за грудиною, тахікардія. Симптоматика завдячує вивільненню гістаміну з опасистих клітин. Виникає при швидкому ввe-

денні глікопептидів або при їх поєднаному застосуванні з місцевоанестезуючими засобами.

При лікуванні глікопептидами не виключена поява алергічних реакцій: висипки, кропив'янки, підвищення температури тіла, зрідка – анафілактичного шоку. Можуть спостерігатися зміни лабораторних показників: лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, зростання рівня трансаміназ. Незалежно від шляху введення препаратів, вони можуть спричинити нудоту, блювання, діарею.

Незважаючи на те, що відсутні повідомлення про тератогенну дію глікопептидів, їх не радять використовувати у вагітних жінок, також при лактації, лише за життєвими показаннями. Це зв'язане з потенційною можливістю їх токсичної дії на плід та немовля (добре проникають через плаценту та в молоко).

Взаємодія. Поєднання глікопептидів з аміноглікозидами, рифампіцином є синергічними щодо антибактеріальної дії. Разом з тим, ризик нефротоксичності зростає при їх комбінованому застосуванні з аміноглікозидами, амфотерицином В, поліміксином, циклоспорином, петльовими діуретиками; ототоксичності – при поєднанні з аміноглікозидами, петльовими діуретиками (фуросемідом, кислотою етакриновою). Між ванкоміцином та гепарином спостерігається фармацевтична несумісність, тому їх не можна поєднувати у розчинах для інфузії. Результати взаємодії глікопептидів з деякими лікарськими засобами представлено у таблиці 34.

Таблиця 34. **Взаємодія глікопептидних антибіотиків (ванкоміцину та тейкопланіну) та інших лікарських засобів** (В.П. Яковлев, С.В. Яковлев и др., 2003)

Групи і ЛЗ	Результат
Аміноглікозиди	Несумісність в інфузійних розчинах, гостра ниркова недостатність
Глюкокортикостероїди	Несумісність в інфузійних розчинах
Амфотерицин В	Гостра ниркова недостатність, зниження слуху
Бензилпеніциліну калієва сіль	Несумісність в інфузійних розчинах
Поліміксин В	Гостра ниркова недостатність
Етакринова кислота, фуросемід	Гостра ниркова недостатність, зниження слуху, глухота, вестибулярні розлади

Ліпопептидні антибіотики

Даптоміцин є природним ліпопептидним антибіотиком.

Механізм дії полягає у порушенні функції бактеріальних мембран. Активний відносно грампозитивних мікроорганізмів (S. aureus, коагулазо-негативних стафілококів, метициліностійких штамів S. aureus, S. epidermidis). Бактерицидна дія препарату проявляється при концентраціях, які у 4-8 разів перевищують МІК.

Показаний для лікування інфекцій, спричинених вищевказаними грампозитивними мікроорганізмами.

Побічна дія. При застосуванні препарату у великих дозах може спостерігатися міотоксична дія.

Поліпептидні антибіотики

До поліпептидних антибіотиків належать ***колістин***, ***поліміксин В (М)***, ***бацитрацин***, ***граміцидин***.

Ефективні відносно грамнегативних бактерій, особливо синьогнійної палички.

Поліміксину В сульфат застосовують при тяжких госпітальних інфекціях – сепсисі, менінгіті, пневмонії, інфекціях сечових шляхів та ін., викликаних P. aeruginosa або 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 В сульфат вводять у м'язи з розрахунку 0,5-0,7 мг/кг маси 3-4 рази на день, але не більше 0,2 г на добу. Внутрішньовенне краплинне введення препарату здійснюють двічі на день (по 1 мг/кг маси), але не більше 150 мг на добу. Всередину призначають по 100 мг кожних 6 год.

Побічна дія поліміксину В сульфату. Нефротоксична дія проявляється альбумінурією, циліндрурією, азотемією, протеїнурією, канальцевим некрозом нирок. При тривалому призначенні препа-

рату необхідно що 2 дні контролювати їх функцію. З боку центральної нервової системи можливі: запаморочення, сонливість, порушення свідомості, парестезії, нервово-м'язовий блок, в тому числі параліч дихальних м'язів з апное. Поліміксин В може викликати порушення зору, диспепсичні розлади (нудота, анорексія), алергічні реакції (шкірні висипки, свербіж, еозинофілія). При його внутрішньовенному введенні можливі флебіти, тромбофлебіти, біль по ходу вени, при інтратекальному введенні – менінгеальні симптоми.

Поліміксин В протипоказаний при хронічній нирковій недостатності, міастенії, вагітності і лактації.

При поєднанні поліміксину В з аміноглікозидами різко зростає ризик ото- і нефротоксичної дії та блокади нервово-м'язової провідності. Поліміксин В не можна застосовувати в інфузійних системах з амінокислотами, ампіциліном, цефалоспоринами, ізотонічним розчином натрію хлориду, тетрациклінами, хлорамфеніколом (фармацевтична несумісність).

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. Таблетки поліміксину М сульфату призначають при колітах, ентероколітах, гастроентеритах, викликаних чутливою мікрофлорою, при підготовці хворого до операції на шлунково-кишковому тракті. Парентерально препарат ніколи не використовують.

Навіть при місцевому і внутрішньому призначенні препаратів поліміксину 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 іноді використовують граміцидинову пасту.

ФТОРХІНОЛОНИ

Препарати фторхінолонового ряду не належать до класичних антибіотиків, а є синтетичними антибактеріальними сполуками – похідними нафтиридину. Оскільки у наш час вони широко використовуються для лікування позалікарняних та госпітальних інфекцій, виникла необхідність розгляду цієї групи хіміотерапевтичних засобів у даному посібнику.

На сьогодні група фторхінолонів налічує понад 30 оригінальних препаратів, з них близько 15 застосовується у різних країнах світу. За частотою використання та роллю у лікуванні інфекційних процесів фторхінолони можна поставити на другому місці, після бета-лактамних антибіотиків.

Нефторовані препарати класу хінолонів (налідиксову, піпемідієву, оксолінієву кислоти тощо) використовують у клініці від початку 60-х років. Вони мають обмежений спектр антибактеріальної активності, невисоку біодоступність і застосовуються при лікуванні неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, деяких кишечних інфекцій. Введенням атома фтору в молекулу хінолону отримано принципово нові сполуки, які за своїми властивостями істотно відрізняються від нефторованих хінолонів (табл. 35).

Таким чином, наступні властивості фторхінолонів дозволили їм посісти провідні позиції в арсеналі сучасних антибактеріальних засобів:

1. Унікальний серед антимікробних засобів механізм дії – інгібування ферменту бактеріальної клітини – ДНК-гірази.

2. Високий ступінь бактерицидної активності.

3. Широкий спектр антимікробної дії, який включає грамнегативні та грампозитивні аеробні бактерії (деякі препарати активні відносно анаеробів), мікобактерії, хламідії, мікоплазми.

4. Невисока частота резистентності до них бактерій.

5. Висока біодоступність при прийманні всередину.

6. Добра проникність в тканини і клітини макроорганізму, де створюються концентрації, близькі до сироваткових або такі, що їх перевищують.

7. Тривалий період напіввиведення і наявність постантибіотичного ефекту, що визначає їх рідке дозування – 1-2 рази на добу.

Таблиця 35. **Основні характеристики біологічної дії хіміотерапевтичних препаратів класу хінолонів**
(Н.В. Белобородова, Е.Н. Падейская, А.В. Бирюков, 1996)

Нефторовані хінолони	Фторхінолони (6-фторхінолони)
Обмежений спектр дії, переважна активність відносно Enterobacteriaceae	Широкий спектр антимікробної дії: грам (–) і грам (+) аеробні бактерії, мікобактерії, мікоплазми, хламідії, рикетсії, борелії
Постантибіотичний ефект слабкий або відсутній	Значний постантибіотичний ефект
Невисока біодоступність	Висока біодоступність
Низькі концентрації у сироватці, погана проникність в органи, тканини і всередину клітин, високі концентрації у сечі	Оптимальні фармакокінетичні властивості, високий ступінь проникнення в органи, тканини, біологічні рідини та внутрішньоклітинно
Обмежені показання до застосування: головним чином інфекції сечовивідних шляхів, деякі кишечні інфекції (дизентерія, інфекційні ентероколіти). Застосування тільки всередину	Широкі показання до застосування: бактерійні інфекції різної локалізації, хламідіози, для деяких препаратів – мікобактеріози, рикетсіози, бореліози. Висока активність при призначенні всередину та парентерально. Системна дія при генералізованих формах інфекції
Відносно низька токсичність, добра переносимість хворими	Відносно низька токсичність, добра переносимість хворими
Порушення розвитку хрящів в експериментах на статевонезрілих тваринах Швидка селекція резистентних штамів	Порушення розвитку хрящової тканини в експериментах на статевонезрілих тваринах Повільний розвиток резистентності мікроорганізмів

8. Можливість поєднаного застосування з іншими групами антибактеріальних засобів (бета-лактамами, аміноглікозидами, макролідами, глікопептидами, лінкозамідами, метронідазолом).

9. Доведена у контрольованих клінічних дослідженнях висока ефективність при лікуванні позалікарняних і госпітальних інфекцій практично будь-якої локалізації (верхніх і нижніх дихальних шляхів, сечовивідної системи, шкіри та м'яких тканин, кісток і суглобів, інтраабдомінальної, печінки та жовчовивідних шляхів, шлунково-

кишкового тракту, гінекологічної, очей, центральної нервової системи, інфекцій, що предаються статевим шляхом).

10. Можливість застосування для емпіричної терапії, в тому числі монотерапії, при найбільш тяжких інфекціях у стаціонарі.

11. Добра переносимість препаратів, невисока частота побічних ефектів.

Загальноприйнятої класифікації ФХ на сьогоднішній день не існує. Деякі автори виділяють 4 покоління похідних хінолону, три з яких є фторхінолонами (табл. 36).

Таблиця 36. **Класифікація антибактеріальних засобів – похідних хінолону** (А.В. Беляев, 2001)

Антибактеріальні засоби				
I покоління	II покоління		III покоління	IV покоління
Налідиксова кислота Оксолінієва кислота Піпемідієва кислота Ксиноксацин	Ломефлоксацин Норфлоксацин Еноксацин	Офлоксацин Ципрофлоксацин	Левофлоксацин Гатифлоксацин Спарфлоксацин Грепафлоксацин	Тровафлоксацин Моксифлоксацин Клінафлоксацин Ситафлоксацин
Мікробіологічна активність				
Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae P. aeruginosa Атипові	Enterobacteriaceae P. aeruginosa Атипові	Enterobacteriaceae P. aeruginosa Атипові Стрептококи	Enterobacteriaceae P. aeruginosa Атипові Стрептококи Анаероби
Ефективність відносно локалізації інфекційного процесу				
Сеча	Сеча	Системний + Сеча	Системний ± Сеча	Системний ± Сеча

Більш раціональним для практичного використання є розподіл фторхінолонів на два покоління, залежно від часу виникнення та переважного спектра їх протимікробної активності (табл. 37).

На жаль, ряд нових фторхінолонів, на які покладалися великі надії (тровафлоксацин, клінафлоксацин, ситафлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин), на сьогоднішній день або знято з ви-

Таблиця 37. **Класифікація фторхінолонів** (С.В. Яковлев, 1999)

I покоління (80-ті роки)	II покоління (90-ті роки)
Ломефлоксацин * Норфлоксацин * Офлоксацин * Пефлоксацин * Ципрофлоксацин * Флероксацин	Левофлоксацин * Моксифлоксацин* Гатіфлоксацин Грепафлоксацин Клінафлоксацин Спарфлоксацин Тровафлоксацин

Примітка. * – препарати, які зареєстровано в Україні.

робництва, або їх застосування різко обмежено, що насамперед зв'язано з неприпустимим ступенем безпечності цих препаратів.

Оригінальні препарати фторхінолонів та їх аналоги, які зареєстровані та дозволені для медичного застосування в Україні, наведено у таблиці 38.

Таблиця 38. **Оригінальні препарати фторхінолонів та їх аналоги, які зареєстровані та дозволені для медичного застосування в Україні**

Міжнародна назва	Торгівельна назва аналогів
Ципрофлоксацин	Афеноксин, іфіципро, реципро-250, -500, сифлокс, ціпоксан, ципринол, ципробід, ципробай, ципровін-250, ципролет, ципром-250, ципронат тм, ципропол, цитровенот, ципрофарм, ципрофлоксацин, ципрофлоксацин-Дарниця, ципроцинал, цифран, цифран OD, цифран СТ
Пефлоксацин	Абактал, пелокс-400, пефлоксацин*
Моксифлоксацин	Авелокс
Офлоксацин	Джеофлокс, заноцин, офлокс-200, офлокс-400, офлоксацин, офлоксацин-Дарниця, офлоксацин-КМП, таривід
Левофлоксацин	Локсоф, таванік
Ломефлоксацин	Ломадей, окацин
Норфлоксацин	Негафлокс, ноліцин, норбактин, норилет, нормакс, норфлоксацин, ренор-200, -400, софазин

Механізм дії. Усі фторхінолони мають високий ступінь проникнення у мікробну клітину, де вибірково пригнічують активність життєво важливих ферментів мікробної клітини – топоізомерази II (ДНК-гірази) і IV типів. При цьому порушується зворотна суперспіралізація ниток ДНК після розриву і в подальшому – зшивання і відновлення структури ДНК для реплікації, що супроводжується розвитком бактерицидної дії.

На відміну від інших антибактеріальних засобів, фторхінолонам не властиве перенесення факторів резистентності через плазміди. З цим фактом зв'язують нижчу частоту розвитку резистентності мікроорганізмів до цих засобів порівняно з іншими антибіотиками. Резистентність до фторхінолонів найчастіше є наслідком хромосомних мутацій бактерій за двома механізмами: мутація ДНК-гірази та мутація клітинної мембрани, що перешкоджає подальшому проникненню ФХ у бактеріальну клітину. При виникненні резистентності за першим механізмом вона є перехресною лише у межах класу ФХ, за другим механізмом – може порушуватись поступлення у клітину й інших антибіотиків.

Усі фторхінолони проявляють швидку бактерицидну дію відносно більшості чутливих до них мікроорганізмів, що робить їх придатними для лікування інфекцій будь-якого ступеня тяжкості, в тому числі дуже тяжких, та при порушеннях імунітету. Сильна і швидка бактерицидна дія фторхінолонів не супроводжується значним виділенням ендотоксину (ліпополісахаридів бактеріальних клітин), на відміну від такої здатності у бета-лактамних антибіотиків. Цей факт має суттєве значення при лікуванні тяжких інфекцій, особливо спричинених грамнегативною флорою, оскільки надмірне ендотоксиноутворення може погіршувати і подовжувати перебіг інфекційного процесу, призводити до тяжких ускладнень, у тому числі ендотоксичного шоку.

Фторхінолони проявляють постантибіотичний ефект (певний період збереження пригнічення росту і розмноження мікроорганізмів після того, як концентрація антибіотика у вогнищі запалення знизилась до рівня, меншого за МІК), офлоксацин і ципрофлоксацин – найбільшою мірою. Всі фторхінолони (разом із аміноглікозидами, амфотерицином В, метронідазолом) належать

до дозозалежних антибіотиків, тобто таких, антибактеріальна активність яких прямо пропорційно залежить від їх концентрації в інфекційному вогнищі. Відповідно до цього їх активність зростає при збільшенні співвідношення між максимальною концентрацією антибіотика у плазмі і величиною MIK збудника захворювання. Прогнозувати ефективність дозозалежного антибіотика можна, виходячи із співвідношення AUC / MIK (AUC – площа під фармакокінетичною кривою, MIK – мінімальна інгібуюча концентрація для даного збудника). Зокрема, для левофлоксацину величина AUC / MIK майже в 1,7 раза перевищує величину, необхідну для ерадикації пневмокока. Такі властивості фторхінолонів дозволяють досягати високого лікувального ефекту при застосуванні їх добової дози в 1-2 приймання.

Спектр дії фторхінолонів широкий. Найбільшу активність, яка прирівнюється до ефективності цефалоспоринів III-IV поколінь, фторхінолони проявляють відносно грамнегативних бактерій, головним чином Enterobacteriaceae. Високу чутливість до фторхінолонів мають гоно- і менінгококи, інші грамнегативні збудники – Campylobacter jejuni, M. catarrhalis, Legionella, H. influenzae, у тому числі штами, 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 меншою мірою. Фторхінолони другого покоління мають високу антипневмококову активність, у зв'язку з чим їх називають "респіраторними" або "антипневмококовими". Деякі препарати II покоління (тровафлоксацин, моксифлоксацин, клінафлоксацин) активні відносно анаеробів, в тому числі Clostridium spp. та Bacteroides spp., і метицилінорезистентних штамів стафілококів (MRSA). Це дозволяє застосовувати їх при змішаних інфекціях для монотерапії. Інші фторхінолони, які не мають антианаеробної активності, при лікуванні хворих із змішаною аеробною і анаеробною інфекцією (інтраабдомінальна, гінекологічна) необхідно поєднувати з антианаеробними засобами, зокрема лінкозамідами або метронідазолом.

Фторхінолони проявляють активність відносно хламідій і мікоплазм: препарати I покоління – помірну, II покоління – високу. Ефективні при запальних процесах, спричинених U. urealyticum.

Ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин активні відносно різних типів мікобактерій.

Порівняльну антибактеріальну активність фторхінолонів I (ципрофлоксацин) та II (моксифлоксацин) поколінь представлено у таблиці 39.

Таблиця 39. **Порівняльна антибактеріальна активність фторхінолонів I та II поколінь (in vitro, МІК мг/л)**
(С.В.Яковлев, О.И.Мохов, 2001; зі змінами)

Мікроорганізм	Ципрофлоксацин	Моксифлоксацин
Грампозитивні мікроорганізми		
S. aureus (МЧ)	0,5	0,06
S. aureus (МР)	3-64	2-4
S. epidermidis (МЧ)	1	0,13
S. epidermidis (МР)	1	0,13
S. haemolyticus	1	0,13
S. saprophyticus (МЧ)	0,5	0,06
S. saprophyticus (МР)	0,5	1
S. pneumoniae	1-4	0,12-0,25
S. pyogenes	1	0,25
S. viridans	1-2	0,25
S. agalactiae	2	0,5
Enterococcus faecalis	2-32	1-8
Enterococcus faecium	4-16	4
Listeria monocytogenes	1	0,5
Corynebacterium spp.	-	0,25
Actinomyces spp.	0,5	0,2
Nocardia spp.	16	8
Грамнегативні мікроорганізми Neisseriaceae		
Neisseria gonorrhoeae АЧ	0,002-0,12	0,016
Neisseria gonorrhoeae АР	0,002-0,12	0,03
Neisseria meningitidis	0,004-0,12	0,015

Продовження табл. 39

Enterobacteriaceae		
Escherichia coli АЧ	0,016	0,008
Escherichia coli АР	16	8
Klebsiella pneumoniae ЦЧ	0,06	0,13
Klebsiella pneumoniae ЦР	8	8
Klebsiella oxytoca	0,06-0,2	0,13-0,5
Proteus mirabilis	0,06-0,25	0,25
Proteus vulgaris	0,06	0,5
Morganella morganii	0,03	0,13-0,25
Providencia rettgeri	0,12	0,5
Providencia stuartii	0,13	0,5
Serratia marcescens	0,25-4	0,25-8
Enterobacter cloacae	0,03	0,06
Enterobacter aerogenes	0,16-1	0,5-2
Enterobacter agglomerans	0,03-0,5	2
Citrobacter freundii	0,4	1
Citrobacter diversus	0,06	0,25
Salmonella spp.	0,03	0,06-0,13
Shigella spp.	0,01	0,03
Yersinia enterocolitica	0,1	0,06
Інші аеробні грамнегативні мікроорганізми		
Haemophilus influenzae	0,008-0,06	0,06
АЧ	0,008-0,06	0,06
Haemophilus influenzae	<0,03-0,25	0,06
АР	0,13-1	0,03-0,25
Moraxella catarrhalis	0,03-0,25	0,06-0,25
Acinetobacter baumanii	1-8	8->32
Acinetobacter calcoaceticus	1-2	4
Pseudomonas aeruginosa	>128	>128
Pseudomonas spp.	4-16	4
Burkholderia cepacia		
Stenotrophomonas	0,25-0,5	0,5
maltophilia	0,12-1	0,5
Brucella spp.	0,25-0,5	0,13
Campylobacter spp.	-	0,016
Helicobacter pylori	<0,008-0,2	0,25
Pasteurella multocida	0,01	0,03-0,06
Vibrio spp.		
Bacillus pertussis		

Продовження табл. 39

Анаеробні бактерії		
Bacteroides fragilis	8	0,25-2
Bacteroides spp.	8-16	2-4
Fusobacterium spp.	2-4	0,25-1
Prevotella spp.	2	0,5-2
Veillonella parvula	1-4	0,25
Actinomyces spp.	0,5	0,2
Clostridium perfringens	1-2	0,5
Clostridium spp.	2	0,25-1
Clostridium difficile	32	2
Peptostreptococcus spp.	0,5-8	0,12-2
Propionibacterium acnes	-	0,25

Примітки: МЧ – метициліночутливі штами; МР – метицилінорезистентні штами; АЧ – ампіциліночутливі штами; АР – ампицилінорезистентні штами; ЦЧ – цефтазидимочутливі штами; ЦР – цефтазидиморезистентні штами.

Фармакокінетика. Фторхінолони швидко абсорбуються зі шлунково-кишкового тракту, максимальна концентрація у сироватці крові спостерігається через 1-2 год (для спарфлоксацину – через 3,5-5 год). Найкраще всмоктуються офлоксацин, пефлоксацин і ломефлоксацин (85-100 %), гірше – норфлоксацин (35-45 %), ципрофлоксацин займає проміжне положення (близько 70 %). Біодоступність фторхінолонів коливається від 36-45 (норфлоксацин) до 85-100 % (пефлоксацин, офлоксацин, флероксацин). Зв'язування фторхінолонів з білками плазми крові не перевищує 30 %. Вони добре проникають у рідини і тканини організму, що пов'язане з невисоким ступенем іонізації їх молекул, створюють ефективні концентрації в епітелії бронхів, легенях, печінці, серці, кістках, простаті, секретах слинних та сльозних залоз, слизовій носа та ін. Об'єм розподілу фторхінолонів варіює від 100 (офлоксацин) до 300 л (ципрофлоксацин). 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. Гірше фторхінолони проникають у спинномозкову рідину, хоча при

менінгіті цей показник зростає; високий показник проникності чере ГЕБ у пефлоксацину.

Ступінь біотрансформації фторхінолонів коливається у межах 10-30 %. Деякі метаболіти проявляють антибактеріальну активність.

Виводяться з організму фторхінолони повільно: $T_{1/2}$ для ципрофлоксацину становить 3-5 год, офлоксацину і ломефлоксацину – 5-7 год, пефлоксацину – 6-10 год, фторхінолонів II покоління – 10-12 год, а такого фторхінолона II покоління, як спарфлоксацин, – 16-22 год. Тривалий період напіввиведення та наявність постантибіотичного ефекту дозволяє призначати фторхінолони 1-2 рази на добу. Офлоксацин, ломефлоксацин і левофлоксацин виділяються через нирки (останній більш як на 70 %), пефлоксацин – через печінку, норфлоксацин, ципрофлоксацин, еноксацин, моксифлоксацин, флероксацин – через нирки і печінку. Ступінь виділення препаратів з сечею, зокрема для ципрофлоксацину і моксифлоксацину, становить, відповідно, 40 і 20 %. Тому при нирковій недостатності слід коригувати дозу офлоксацину, ломефлоксацину та левофлоксацину, при порушенні функції печінки – пефлоксацину.

Фторхінолони з успіхом **використовують** для лікування різних інфекційних процесів. Вони показані при інфекції сечовивідних шляхів: неускладненому циститі (лікування може тривати 3 дні), гострому пієлонефриті, ускладненій інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі спричиненій госпітальною флорою. Не рекомендують застосовувати фторхінолони у хворих із хронічними захворюваннями нирок для повторної профілактики загострень.

Висока активність фторхінолонів відносно збудників урогенітальних інфекцій (гонорея, хламідіоз, мікоплазмоз) дозволяє з успіхом використовувати їх при захворюваннях, які передаються статевим шляхом. Зокрема, при гонококовому уретриті, фарингіті і ректиті високоефективне одноразове приймання 800 мг норфлоксацину, або 250 мг ципрофлоксацину, або 200 (400) мг офлоксацину. Разом з тим, існують повідомлення про виділення штамів гонококів, нечутливих до ципрофлоксацину, що може обмежити його застосування для лікування даного захворювання. Жоден із

хінолонів не можна вважати адекватним методом лікування сифілісу. Фторхінолони II покоління можуть бути засобами вибору при лікуванні гінекологічних інфекцій малого таза, якщо врахувати, що при цій патології нерідко поєднуються грампозитивні і грамнегативні мікроорганізми з атиповою мікрофлорою – мікоплазмами, хламідіями, уреаплазмами.

При інфекції дихальних шляхів, зокрема при позалікарняних бронхіті і пневмонії, високоефективні фторхінолони II покоління (левофлоксацин, моксифлоксацин). У сучасних рекомендаціях з лікування позалікарняної пневмонії їх пропонують для емпіричної амбулаторної терапії в якості засобів вибору (поруч з макролідами та доксицикліном). При лікуванні госпіталізованих хворих із тяжким перебігом позалікарняної пневмонії респіраторні фторхінолони рекомендовано комбінувати з цефалоспоринами III генерації та макролідами. Препарати I покоління використовувати у таких випадках недоцільно, тому що вони мають недостатні антипневмококову активність та вплив на гемофільну паличку, які у наш час є основними збудниками позалікарняних інфекцій нижніх дихальних шляхів. Фторхінолони I покоління показані при госпітальних формах захворювання.

Застосування фторхінолонів у комплексній хіміотерапії хворих на туберкульоз дозволяє підвищити ефективність лікування та потенціювати дію інших антимікобактеріальних препаратів. Найбільш ефективними при цій патології вважаються офлоксацин, ципрофлоксацин і левофлоксацин. Монотерапія туберкульозу фторхінолонами (як і іншими хіміопрепаратами) не проводиться з причини швидкого розвитку в такому випадку резистентності мікобактерій до цих засобів. Клінічні ізоляти M. tuberculosis, в яких виникла стійкість до фторхінолонів, як правило, стійкі до рифампіцину та до одного або більше інших засобів першого ряду, які у наш час використовуються для лікування туберкульозу.

Усі хінолони ефективні при лікуванні діареї бактеріального походження (зникнення патогенних мікроорганізмів з тонкої кишки спостерігається через 48 год від початку лікування). У цьому випадку більш раціональним є застосування норфлокса-

цину, який меншою мірою, порівняно з іншими препаратами, всмоктується з травного каналу. Ципрофлоксацин, норфлоксацин і офлоксацин є ефективними засобами лікування черевного тифу, в тому числі при носійстві.

Вважається, що застосування ФХ є значним кроком уперед у лікуванні остеомієліту та гнійного артриту, оскільки ці препарати пригнічують розвиток значної кількості грамнегативних мікроорганізмів, які мають множинну резистентність і нерідко виявляються при остеомієліті, що викликаний травмою або хірургічним втручанням. Фторхінолони високоефективні при інфекціях шкіри і м'яких тканин, очей, центральної нервової системи.

Препарати фторхінолонів I покоління слід використовувати головним чином для лікування госпітальних інфекцій, спричинених грамнегативними мікроорганізмами. При цьому активність ципрофлоксацину відносно P. aeruginosa прирівнюється до активності цефтазидиму та меропенему. Даний препарат також проявляє високу активність при муковісцидозі. На думку С.В. Яковлева, висловлену у 1999 р., деякі препарати фторхінолонів II покоління, зокрема моксифлоксацин, левофлоксацин, зважаючи на дуже широкий спектр їх антибактеріальної активності, можуть стати засобами вибору для емпіричної терапії найбільш тяжких інфекцій у стаціонарі – позалікарняної пневмонії з тяжким перебігом, вентилятор-асоційованої пневмонії (виникає на фоні штучної вентиляції легень), сепсису, змішаних аеробно-анаеробних інтраабдомінальних і ранових інфекцій, у хворих з нейтропенічною лихоманкою.

Результати широкого клінічного застосування фторхінолонів переконують у тому, що ці препарати навіть всередині одного покоління суттєво відрізняються за фармакокінетичними особливостями, спектром та ступенем антибактеріальної активності, переносимістю тощо. Тому, обираючи фторхінолони у конкретній клінічній ситуації, необхідно оцінювати їх за комплексом властивостей з метою максимальної індивідуалізації лікування відповідно до особливостей інфекційного процесу. Основні відмінності та клінічне застосування фторхінолонів I і II поколінь представлено у таблицях 40 і 41.

Таблиця 40. **Відмінності та клінічне застосування фторхінолонів І покоління** (С.В. Яковлев, 1999)

Препарати	Відмінності	Клінічне застосування
Ципрофлоксацин	Найвища антибактеріальна активність; подвійний шлях елімінації (сеча, жовч); можна застосовувати всередину і внутрішньовенно	Базовий ФХ; різні інфекції (в основному госпітальні); псевдомонадні інфекції
Офлоксацин	Висока біодоступність (близько 100 %); не взаємодіє з теофіліном; можна застосовувати всередину і внутрішньовенно	Різні інфекції (в основному госпітальні); можливість застосування при туберкульозі, хламідіозі
Пефлоксацин	Метаболізується у печінці; висока біодоступність (близько 100 %); можна застосовувати всередину і внутрішньовенно	Менінгіти, спричинені грамнегативними бактеріями; інфекції жовчовивідних шляхів; інфекції у хворих з печінковою недостатністю
Норфлоксацин	Високі концентрації у сечі; застосовують тільки всередину	Інфекції сечовивідних шляхів; гонорея
Ломефлоксацин	Застосовують тільки всередину; можна застосовувати 1 раз на добу.	Інфекції сечовивідних шляхів; хронічний бронхіт.

Усі фторхінолони можна застосовувати перорально, деякі з них (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, еноксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) – і внутрішньовенно. Як правило, фторхінолони призначають внутрішньовенно при тяжких формах гнійно-септичних процесів (бактеріємія, септицемія, вторинний бактерійний менінгіт), перорально – при інфекціях сечостатевих органів, черевної порожнини, кісток, суглобів, м'яких тканин, верхніх і нижніх дихальних шляхів. Популярною є "ступенева" терапія тяжких інфекцій: на початку лікування препарати призначають парентерально, після покращання стану хворого переходять на пероральне призначення цього ж (або близького до нього) засобу. При

Таблиця 41. **Відмінності і клінічне застосування фторхінолонів II покоління** (С.В. Яковлев, 1999)

Підгрупи препаратів	А	Б
Препарати	Грепафлоксацин Гатифлоксацин Спарфлоксацин	Тровафлоксацин Моксифлоксацин Клінафлоксацин
Характеристика	Збільшена активність відносно S. pneumoniae, хламідій, мікоплазм	Те саме + активність відносно анаеробних бактерій, MRSA
Сфера клінічного застосування	Позалікарняні інфекції нижніх дихальних шляхів (пневмонія, бронхіт) середньотяжкого перебігу; синусит; урогенітальні інфекції (гонорея, хламідіоз, мікоплазмоз).	Тяжкі позалікарняні пневмонії; госпітальні інфекції, в тому числі у ВІТ; змішані інфекції (аероби + анаероби); інфекції у хворих з імунодефіцитом; стафілококові інфекції, в тому числі MRSA.

переході з внутрішньовенного на пероральний спосіб введення пефлоксацину, біодоступність якого при застосуванні всередину становить 100 %, його дозу можна не коригувати. У ципрофлоксацину біодоступність нижча, тому при ступеневій терапії цим препаратом доза для перорального застосування повинна приблизно у 2,5 раза перевищувати дозу для внутрішньовенного введення.

Побічна дія. Фторхінолони в цілому добре переносяться хворими. Частота небажаних реакцій при їх застосуванні коливається у межах 3-20 %. За структурою основних системних уражень побічна дія фторхінолонів розподіляється таким чином: небажані реакції з боку травного тракту, алергічні реакції, фотосенсибілізація, побічна дія з боку ЦНС, серцево-судинної системи, артротоксичність, реакції на місці введення.

Негативна дія фторхінолонів на шлунково-кишковий тракт та печінку проявляється нудотою, блюванням, відчуттям дискомфорту та болем в ділянці шлунка або кишечника, анорексією, діареєю. Зрідка виявляються зміни печінкових тестів, зокрема зростання рівня амінотрансфераз. При лікуванні левофлоксацином частота цих розладів є меншою порівняно з іншими фторхінолонами, що зв'язано з більш

сприятливим режимом введення (1 раз на добу), повнішим всмоктуванням при застосуванні всередину, більш активною елімінацією нирками, невеликим ступенем метаболізму в печінці (< 5 %).

При застосуванні фторхінолонів можуть виникати реакції з боку шкіри у вигляді неспецифічної висипки, екзематозних проявів. Всі фторхінолони, за винятком моксифлоксацину, спричиняють фотосенсибілізацію, тому при їх вживанні необхідно уникати інсоляції та штучного УФ-опромінення.

При терапії фторхінолонами дуже рідко спостерігаються гематологічні зміни: транзиторна лейкопенія, легка анемія.

Деякі фторхінолони, зокрема спарфлоксацин, викликають подовження інтервалу QT на ЕКГ і можуть бути небезпечними в плані аритмогенної активності (викликають так звану "пірует-тахікардію"). У зв'язку з цим спарфлоксацин не рекомендують застосовувати у хворих з тяжкою серцево-судинною патологією і порушеннями серцевого ритму. Ризик розвитку аритмії зростає при комбінуванні спарфлоксацину з антиаритмічними препаратами класів IA і III, з трициклічними антидепресантами, астемізолом, фенотіазином, цизапридом. У левофлоксацину кардіотоксичний вплив не виявлено, у моксифлоксацину він мінімальний.

До реакцій з боку центральної нервової системи при терапії фторхінолонами належать головний біль або легке запаморочення, розлади сну, зміни настрою (збудження, тривога, депресія). Судомні реакції при монотерапії фторхінолонами описуються рідко, здебільшого при епілепсії, після травм мозку. Разом з тим, при комбінуванні фторхінолонів з теофіліном (навіть за умови сталої концентрації останнього в організмі), метронідазолом, нестероїдними протизапальними засобами може виникати судомна реакція, яка зв'язана з порушенням функціонування ГАМК-ергічних механізмів у центральній нервовій системі, що обумовлене здатністю фторхінолонів конкурувати з ГАМК за зв'язок з її специфічними рецепторами у ЦНС. За ступенем небезпечності виникнення судомної реакції фторхінолони можна розмістити у такий ряд: норфлоксацин > еноксацин > офлоксацин > ципрофлоксацин.

Артротоксичність фторхінолонів, яка була зареєстрована в експериментах на тваринах, проявляється пригніченням росту та по-

шкодженням хрящової тканини, що стало підставою для заборони використання цих препаратів у дітей та підлітків до 16 років, вагітних жінок та у період лактації. Разом з тим, у дорослих пацієнтів, які приймали фторхінолони навіть протягом тривалого часу, не зареєстровано будь-яких порушень за типом артралгій, міалгій або пошкодження суглобів. Накопичений в останнє десятиліття досвід застосування фторхінолонів за життєвими показаннями у дітей різного віку, в тому числі у новонароджених, свідчить про можливість використання їх у дітей як засобів резерву, під суворим наглядом лікаря, при небезпечних для життя інфекціях, зокрема при синьогнійному менінгіті, муковісцидозі, сепсисі, генералізованих формах гнійної інфекції, у дітей, ВІЧ-інфікованих або з клінічними проявами СНІДу, ускладненого генералізованою сальмонельозною інфекцією.

Узагальнені дані про вираженість негативних побічних реакцій при застосуванні деяких фторхінолонів представлено у таблиці 42.

Таблиця 42. **Вираженість негативних побічних реакцій при застосуванні деяких фторхінолонів** (А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский, 2001; зі змінами)

Небажані явища	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Моксифлоксацин	Спарфлоксацин
Шлунково-кишковий тракт:				
- нудота	+	+	++	+
- блювання	+	+/–	+	+
- діарея	+	+	++	+
Центральна нервова система:				
- запаморочення	+	–	+/–	+
- головний біль	+	+	+/–	+
Алергічні реакції				
- висипка	+	–	–	+
- свербіж	+/–	–	–	+/–
Фототоксичність	+/–	+/–	–	++
Подовження інтервалу QT	–	–	+	++
Спотворення смаку	–	+/–	+	–
Гепатотоксичність	–	–	+/–	НД

Примітки: “+/–” – зустрічається рідко; “+” – зустрічається; “++” – зустрічається частіше і порушення більші, ніж при застосуванні інших фторхінолонів; НД – немає даних.

Взаємодія. Фторхінолони можуть впливати на метаболізм інших препаратів при їх поєднаному застосуванні. Зокрема, еноксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, меншою мірою – пефлоксацин, грепафлоксацин, при їх поєднанні з еуфіліном викликають підвищення його концентрації в крові за рахунок гальмування метаболізму останнього. Це супроводжується явищами інтоксикації цим препаратом, в тому числі розвитком судом. Офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин і спарфлоксацин фармакокінетику теофіліну не змінюють. При комбінуванні ципрофлоксацину, норфлоксацину, меншою мірою – офлоксацину, еноксацину, з непрямими антикоагулянтами можливий розвиток геморагій.

Результатом фармакокінетичної взаємодії фторхінолонів з іншими лікарськими засобами на етапі всмоктування з шлунково-кишкового тракту може бути зменшення біодоступності та, відповідно, ефективності фторхінолонів. Зокрема, препарати, які містять сполуки Zn, Ca, Mg, Al (антациди та ін.), солі вісмуту, препарати заліза, сукралфат можуть різко погіршити всмоктування фторхінолонів, що призведе до зменшення їх антибактеріальної дії. Тому при необхідності поєднаного вживання фторхінолонів та антацидних препаратів, залізо-, цинквмісних засобів, препаратів кальцію тощо необхідно їх приймати не раніше, ніж через 2 год після приймання фторхінолонів. Антихолінергічні засоби скополамін, атропін, пірензепін, які знижують моторику шлунка і швидкість евакуації шлункового вмісту, можуть спричинити пролонгування часу всмоктування офлоксацину і ципрофлоксацину. Застосування блокаторів H_2-гістамінорецепторів, які підвищують pH шлунка з 2,0 до 6,0, може суттєво впливати на абсорбцію ФХ, оскільки розчинність останніх при високих значеннях pH зменшується.

ІНШІ АНТИБІОТИКИ

Стероїдні антибіотики

Фузидин (натрієва сіль фузидієвої кислоти). Антибактеріальний ефект фузидину зв'язаний з інгібуванням синтезу білків бактеріальних клітин за рахунок його взаємодії з фактором елон-

гації G, який є життєво важливим для мікроорганізмів білком, що бере участь у процесі транслокації на рибосомі при утворенні пептидного зв'язку.

Спектр дії. Фузидієва кислота має бактеріостатичну, а в дуже високих дозах – бактерицидну активність переважно проти грампозитивних бактерій. Найбільшу дію фузидієва кислота проявляє відносно S. aureus і S. epidermidis, у тому числі метицилінорезистентних штамів. Вона також високоактивна проти коринебактерій, менінгококів і нейсерій. На інші види стафілококів та на стрептококи діє помірно. Грамнегативні аеробні палички у більшості випадків резистентні до фузидієвої кислоти. Для неї характерна висока активність відносно грампозитивних анаеробів, в тому числі клостридій, зокрема C. difficile, пептококів, пептострептококів. На бактероїди і фузобактерії впливає меншою мірою. Проявляє слабку дію щодо ряду найпростіших (G. lamblia і P. falciparum), адено- і риновірусів.

Фармакокінетика. Фузидин добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту (біодоступність становить 90 %), проникає у всі тканини і рідини, за винятком цереброспінальної рідини. Найбільш інтенсивно він накопичується у кістках, хрящовій тканині, шкірі та підшкірній клітковині, міокарді, де його концентрація досягає 50 % від рівня у крові. Висока концентрація препарату (в 1,7-6,4 раза перевищує концентрацію у сироватці крові) створюється на опікових поверхнях, що пояснюють високим вмістом білків. Проникність через непошкоджену шкіру 0,2-2 %. При механічних травмах і захворюваннях шкіри цей показник значно зростає. Добре проникає у гнійні виділення. У харкотинні концентрація фузидієвої кислоти – 6-8 % від сироваткової. Проникає через плаценту, виділяється з грудним молоком. Максимальну концентрацію у крові після приймання препарату всередину відмічають через 2-3 год. На 90 % зв'язується з білками крові. Середня терапевтична концентрація у тканинах зберігається 24 год. $T_{1/2}$ становить 5 год. При тривалому прийманні фузидин може кумулювати. Цей ефект швидко проявляється при його введенні з інтервалом у 8 год і практично відсутній, якщо інтервал між введеннями становить 12 год. Виділяється з організму з жовчю, де знаходиться у високій концентрації. Біотрансфор-

мується у печінці до неактивних метаболітів. З сечею виводиться 0,1 % препарату, через кишечник – 10-15 %. Зміни функції нирок не впливають на його виведення.

Фузидин **використовують** винятково для лікування хворих із тяжкими стафілококовими інфекціями, особливо викликаними стійкими до пеніциліну мікроорганізмами та при неможливості призначити ванкоміцин. Фузидин показаний при інфекціях шкіри і м'яких тканин, кісток і суглобів, очей, при ендокардиті, стафілококовому сепсисі та інших захворюваннях. Його призначають при гноячкових ураженнях шкіри, акне, абсцесах, рановій та опіковій інфекціях, при вторинноінфікованому атопічному дерматиті, оскільки у цих випадках найчастішим збудником є S. aureus. Фузидин як антистафілококовий засіб високоефективний при гострому та хронічному остеомієліті, септичних артритах, вторинному інфікуванні протезів та засобів остеосинтезу.

Використовують фузидин всередину по 500 мг через кожні 8 год або по 1 г через 12 год. Існує форма препарату для внутрішньовенного введення, тому можливе проведення ступеневої терапії. Внутрішньовенне введення фузидину здійснюють у буферному розчині (pH 7,5) дуже повільно (протягом 2-4 год) у крупну вену. Такий спосіб введення препарату необхідний для профілактики спазму венозних судин, тромбофлебіту, гемолізу. Внутрішньом'язові і підшкірні ін'єкції протипоказані (небезпека некрозів). Можна призначати місцево у вигляді мазі. При інстиляції у кон'юнктивальну порожнину 1 % розчину фузидієвої кислоти (очні краплі) вона проникає через рогівку у передню камеру ока, створюючи там терапевтичну концентрацію.

Побічна дія. При призначенні фузидину можливий швидкий розвиток резистентності мікрофлори у процесі лікування, тому його доцільно комбінувати з іншими протистафілококовими засобами. Можливі порушення функції шлунково-кишкового тракту (блювання, пронос), печінки (підвищення рівня трансаміназ, розвиток жовтяниці). У новонароджених існує загроза розвитку ядерної жовтяниці (фузидин конкурує з білірубіном за систему клюкуронокон'югації). Тому в третьому триместрі вагітності, під час лактації, недоношеним дітям, дітям першого місяця

життя препарати фузідієвої кислоти не призначають. Їх також не рекомендується використовувати у хворих з тяжкими захворюваннями печінки. При облітеруючих захворюваннях судин протипоказане внутрішньовенне введення препаратів.

Взаємодія. Препарати фузидієвої кислоти проявляють синергізм при комбінуванні з аміноглікозидами, еритроміцином. Глікопептиди, фторхінолони є її антагоністами. Небажані результати взаємодії препаратів фузідієвої кислоти з іншими засобами представлені у таблиці 43.

Таблиця 43. **Результати взаємодії препаратів фузідієвої кислоти з іншими лікарськими засобами** (В.П. Яковлев, С.В. Яковлев и др.; 2003)

Групи і лікарські засоби	Результат
Антациди	Сповільнення всмоктування
Холестирамін	Зниження концентрації фузидієвої кислоти в крові
Канаміцин	Несумісність у розчинах
Гентаміцин	Несумісність у розчинах
Ванкоміцин	Несумісність у розчинах
Цефалоспорини	Несумісність у розчинах
Карбеніцилін	Несумісність у розчинах
Розчини амінокислот, кровозамінників, кальцієвмісних лікарських засобів	Несумісність у розчинах
Рифампіцин	Можливий антагонізм відносно деяких штамів
Деякі бета-лактами	Можливий антагонізм відносно деяких штамів
Глікопептиди	Антагонізм
Фторхінолони	Антагонізм

Фосфонати

Фосфоміцин – антибіотик широкого спектра 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 індолопродукуючих штамів Proteus, Klebsiella.

Фосфоміцин добре проникає через ГЕБ, у кісткову тканину, в жовч, 2/3 дози виводиться нирками. Добова доза 3 г ділиться на 3-4 приймання, тривалість лікування – 5-7 днів.

Належить до резервних антибіотиків. Застосовують при менінгіті, сепсисі, що викликані кишковими паличками, стафілококами, сераціями (у поєднанні з іншими антибіотиками); остеомієліті; холециститі, сальмонельозі, ентериті, спричиненому Helicobacter; інфекціях сечовивідних шляхів. При комбінуванні з бета-лактамними антибіотиками та аміноглікозидами відмічається потенціювання антибактеріальної дії.

Побічна дія: нудота, діарея, які зникають після відміни препарату.

Рифаміцини

До антибіотиків з групи рифаміцинів належать рифаміцин та його напівсинтетичні похідні – рифампіцин, рифабутин і рифаксимін.

В основі механізму антибактеріальної дії рифаміцинів лежить здатність вбудовуватись у спіраль ДНК, що призводить до гальмування процесів реплікації та транскрипції. Є токсичними не лише для бактеріальних клітин, але й для клітин еукаріот.

Мають широкий спектр антибактеріальної дії.

Рифампіцин згубно діє на мікобактерії туберкульозу та лепри. Активний відносно більшості коків (за винятком ентерококів). За дією на стафілококи переважає активність тетрациклінів, цефалоспоринів, аміноглікозидів. Впливає на Legionella spp., Brucella spp., Chlamydia spp. (збудників трахоми, пситакозу, венеричної лімфогранульоми), Rickettsia spp., деякі спороутворюючі палички (B. anthracis, C. perfringens). Активний відносно деяких грамнегативних бактерій: E. coli, штамів Proteus, Klebsiella, Preudomonas. До рифампіцину швидко розвивається резистентність мікроорганізмів, тому його призначення при нетуберкульозних захворюваннях здійснюють лише тоді, коли не ефективні інші антибіотики.

Добре всмоктується при застосуванні всередину, проникає у всі органи та тканини організму, в тому числі через ГЕБ. Максимальна концентрація в крові відмічається через 2 год. Середня

терапевтична концентрація зберігається протягом 12-24 год. Виводиться з організму з жовчю (до 60 %) та сечею (до 15 % – у незміненому вигляді і 15 % – у вигляді метаболітів).

Застосовують рифампіцин переважно для лікування туберкульозу, лепри, при інфекціях, які спричинені полірезистентними збудниками, що чутливі до рифампіцину.

При лікуванні рифампіцином може спостерігатись тяжка побічна дія, зв'язана з утворенням специфічних антирифампіцинових антитіл: ураження печінки, грипоподібний синдром (підвищення температури тіла, артралгії, міалгії), тромбоцитопенія, гемолітична анемія. При лікуванні препаратом виділення хворого (слина, харкотиння, сльози, сеча) забарвлюються в оранжево-червоний колір.

Рифампіцин спричиняє індукцію мікросомальної ферментної системи, що може прискорювати його власний метаболізм та тих препаратів, які біотрансформуються у печінці (непрямих антикоагулянтів, гормональних протизаплідних засобів тощо).

Оксазолідинони

Група оксазолідинонів – новий клас синтетичних протимікробних засобів, які мають переважаючу активність відносно грампозитивних мікроорганізмів, в тому числі тих, які резистентні до всіх інших антибіотиків. Представником оксазолідинонів є препарат ***лінезолід***.

Механізм дії – інгібування синтезу білка мікробної клітини на ранніх етапах трансляції (необоротно зв'язується з 30S і 50S субодиницею рибосом).

Спектр дії включає більшість аеробних та анаеробних грампозитивних мікроорганізмів. Лінезолід високоактивний відносно метицилінорезистентних S. aureus (MRS), коагулозонегативних стафілококів (CNS), у тому числі стійких до оксациліну та помірно чутливих до глікопептидів (GISA). Ефективний відносно ентерококів, діє на їх штами, резистентні до ванкоміцину та тейкопланіну (VRE). Активний щодо чутливих та резистентних до інших антибіотиків Streptococcus spp., Nocardia spp., L. monocytogenes, Peptostreptococcus spp., Clostridium spp., в тому числі C. perfringens

та C. difficile. Впливає бактерицидно на S. pneumoniae, в тому числі на штами цього збудника, які стійкі до пеніциліну, еритроміцину, цефтріаксону, тетрацикліну, хлорамфеніколу та кліндаміцину. Резистентних до лінезоліду мікроорганізмів на сьогоднішній день не виявлено. У зв'язку з унікальним антибактеріальним механізмом дії лінезоліду, не спостерігається перехресна резистентність між ним та іншими антибіотиками: тетрациклінами, хлорамфеніколом, макролідами, лінкозамідами, аміноглікозидами, стрептограмінами.

Фармакокінетика. Препарат має 100 % біодоступність при застосуванні всередину, яка не залежить від приймання їжі. Добре розподіляється в організмі. Максимальна концентрація в крові досягається через 1-2 год. $T_{1/2}$ дорівнює 4-5 год, практично не змінюється при нирковій недостатності.

Показаний лінезолід для лікування процесів, спричинених мультирезистентною грампозитивною флорою, насамперед при стафілококових (в тому числі викликаних MRS та CNS) та ентерококових інфекціях. При патології, спричиненій VRE, лінезолід, поруч з хінупристином/дальфопристином (синерцид), є засобом вибору.

Показання до застосування лінезоліду:

– інфекції, які викликані ванкоміцинорезистентними штамами E. faecalis, – абдомінальні процеси, сепсис, в тому числі катетер-асоційований;

– нозокоміальна пневмонія, яка викликана штамами S. aureus (метициліночутливими або метицилінорезистентними) або S. pneumoniae, стійкими до пеніциліну; при цьому за ефективністю лінезолід (в дозі 600 мг 2 рази на добу) не поступається ванкоміцину (1,0 г 2 рази на добу) при кращій переносимості;

– ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, які викликані S. aureus; (метициліночутливими або резистентними штамами), S. pyogenes, S. agalactiae;

– позалікарняні пневмонії, які викликані S. pneumoniae, в тому числі ускладнені сепсисом; викликані метициліночутливими штамами S. aureus.

– інфекційні процеси сечовивідних шляхів;

– ендокардит.

Узагальнені показання до застосування та режими лікування лінезолідом представлені у таблиці 44.

Таблиця 44. **Режими застосування лінезоліду** (С.В. Буданов, Л.Б. Смирнова, 2002).

Захворювання	Доза, режим введення	Тривалість терапії, дні
Внутрішньолікарняна пневмонія	600 мг в/в чи всередину кожних 12 год	10-14
Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	– „ –	10-14
Інфекції, які викликані ванкоміцинорезистентними E. faecalis, ускладнені сепсисом	– „ –	14-28
Неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин	400 мг всередину кожних 12 год	10-14
Позалікарняна пневмонія, в т.ч. ускладнена сепсисом	600 мг в/в чи всередину кожних 12 год	14

При лікуванні процесів, спричинених поліасоційованою флорою, при наявності грамнегативних збудників лінезолід необхідно використовувати у комбінації з цефалоспоринами III-IV поколінь або з фторхінолонами.

Проходить вивчення інший представник групи оксазолідинонів – ***еперезолід***.

Незважаючи на високу антибактеріальну активність лінезоліду при найтяжчих формах інфекційних процесів, цей засіб не варто застосовувати без достатніх на це підстав. Його необхідно залишити для лікування інфекцій, які викликані множиннорезистентними штамами із стійкістю, яка підтверджена лабораторно, або для лікування ускладнень з тяжким перебігом, які викликані збудниками з множинною резистентністю до препаратів першого вибору.

ЛІКУВАННЯ ПОЗАЛІКАРНЯНОЇ ПНЕВМОНІЇ (ПЛП)

Проблема раціональної антибактеріальної терапії пневмонії є однією з найбільш актуальних у клініці внутрішніх захворювань. Не дивлячись на велику кількість антибактеріальних засобів, в

усіх країнах світу відмічається зростання захворюваності на пневмонію та погіршення її прогнозу. Перед тим, як обговорювати питання антимікробної хіміотерапії пневмонії, доцільно розглянути сучасні підходи до класифікації цього захворювання. В ідеалі класифікація повинна би будуватися за етіологічним принципом. Але на практиці здійснення вчасної етіологічної діагностики пневмонії малоймовірне внаслідок недостатньої інформативності (хибний результат у 40-50 % випадків) і значної тривалості (2-3 дні) традиційних мікробіологічних досліджень. У зв'язку з цим на сьогоднішній день використовують класифікацію, яка враховує умови, в яких розвинулось захворювання, особливості інфікування легеневої тканини і стан імунологічної реактивності організму хворого. Відповідно, виділяють такі види пневмонії (див. цей поділ і далі):

- позалікарняна, тобто набута поза лікарняним закладом (синоніми – домашня, амбулаторна);
- госпітальна (синоніми – нозокоміальна, внутрішньолікарняна);
- аспіраційна;
- пневмонія в осіб з тяжкими дефектами імунітету (вроджений імунодефіцит, ВІЛ-інфекція, ятрогенна імуносупресія).

Єдиним критерієм поділу пневмонії на позалікарняну та госпітальну є місце її виникнення. Водночас, позалікарняна пневмонія може мати дуже тяжкий перебіг. За останніми даними, летальність хворих на позалікарняну пневмонію різної тяжкості становить від 1-5 до 40-50 %.

Антибактеріальна терапія розпочинається негайно після встановлення діагнозу пневмонії. Зокрема, при госпіталізації хворого перша доза антибіотика повинна бути введена якомога раніше, не пізніше 8 годин після прийняття у стаціонар. При збільшенні цього терміну зростає показник смертності таких пацієнтів.

Підбираючи хворому антибактеріальне лікування, варто пам'ятати про деякі принципові відмінності різних класів антибіотиків (табл. 45).

Основою вибору антибіотиків або їх комбінації є мікробіологічні дані. В наш час пневмонію можуть спричинити всі відомі інфекційні агенти. Хоча на практиці такими збудниками, на щастя, буває обмежена кількість видів мікроорганізмів.

Таблиця 45. **Порівняльна характеристика деяких класів антибіотиків** (И.Г. Березняков, 2002)

Властивості	Фторхінолони	Бета-лактами	Макроліди	Аміноглікозиди
Бактерицидна дія	Так	Так	Ні	Так
Активність відносно внутрішньоклітинних збудників	Так	Ні	Так	Ні
Добра проникність у тканини дихальних шляхів	Так	Ні	Так	Ні
Стимулювання утворення прозапальних цитокінів	Ні	Так	Ні	Ні

Найбільш типовими збудниками позалікарняної пневмонії є такі:

1. S. pneumoniae (пневмококи), що викликають процес у 30 % і більше пацієнтів всіх вікових груп.

Пневмокок – найбільш чутливий до бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів, цефалоспоринів), "респіраторних" фторхінолонів, чутливий до макролідів, тетрациклінів, левоміцетину, лінкоміцину, рифампіцину. Оксацилін, на відміну від інших біо- і напівсинтетичних пеніцилінів, не має достатньої антипневмококової дії. В останні роки обговорюється частота резистентності пневмококів до пеніцилінів. Зокрема, в окремих країнах вона досягає 40-60 %. Вирішальне значення у виникненні і розповсюдженні резистентних штамів мікроорганізмів, у тому числі S. pneumonae, як відомо, є неконтрольоване повторне, тим більше тривале, застосування антибактеріальних препаратів. Доведено, що ризик носійства та передачі резистентних штамів S. pneumoniae збільшується (у 2-9 разів) при частому немотивованому призначенні антибіотиків в амбулаторних умовах, особливо при ГРВІ (гострих респіраторних вірусних інфекціях). Тому в останні роки для попередження виникнення і передачі резистентних штамів S. pneumoniae рекомендується різко обмежити застосування антибактеріальних засобів для профілактики бактеріальних ускладнень при ГРВІ, при гострому бронхіті, гострому синуситі, фарингіті тощо і використовувати їх у цих випадках лише за наявності обрунтованих показань.

У випадках, коли інфекційний процес викликаний пеніцилінорезистентними пневмококами, рекомендують застосування Ц II (зокрема, цефуроксиму), амінопеніцилінів (у тому числі "захищених"), "респіраторних" антипневмококових фторхінолонів (лево-, спар-, грепа-, моксифлоксацину). Почастішали також повідомлення про резистентність пневмококів до макролідів. Пневмококи практично не чутливі до аміноглікозидів і ко-тримоксазолу. Тому призначення для лікування позалікарняної пневмонії двох останніх засобів є помилковим.

2. Haemophilus influenzae – грамнегативні палички, які є причиною пневмонії у 5-18 % хворих (безкапсульні штами, які серологічно не виявляються). Гемофільна паличка високочутлива до "захищених" пеніцилінів (аугментину, уназину, тиментину), Ц II, Ц III (цефуроксиму, цефподоксиму), фторхінолонів, азитроміцину, деяких макролідів (кларитро-, рокситроміцину). Вона не чутлива до БП, лінкоміцину, оксациліну. До ампіциліну часто спостерігається резистентність (20-40 % штамів продукує бета-лактамази). Внаслідок неконтрольованого призначення останніми роками амоксициліну частота випадків резистентності збудника до цього антибіотика прогресивно зростає. Гемофільна паличка чутлива до докси- і тетрацикліну, до аміноглікозидів, хлорамфеніколу, рифампіцину.

3. Moraxella catarrhalis – грамнегативні кокобактерії. Викликають пневмонію у 1-2 % хворих, як правило, при супутньому хронічному обструктивному захворюванні легень.

4. Mycoplasma pneumoniae – атиповий збудник, який не має клітинної стінки, внаслідок чого проявляє природну резистентність до бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів). В осіб молодших 35-40 років зустрічається у 20-30 % випадків, у старших вікових групах – у 1-9 %. Це мембранотропний патоген (можлива внутрішньоклітинна локалізація). Мікоплазми, як і хламідії, чутливі до макролідів, тетрациклінів, деяких фторхінолонів (лево-, мокси-, грепа-, спарфлоксацину), не чутливі до ципро- і офлоксацину.

5. Chlamydia pneumoniae – виняткова внутрішньоклітинний паразит, близький за будовою до грамнегативних бактерій – у 2-8 % випадків є причиною пневмонії, яка, як правило, має нетяжкий перебіг. Почастішали випадки його асоціації з пневмококами. Засобами вибору для лікування є азаліди, макроліди, фторхінолони і тетрацикліни, які активно проникають внутрішньоклітинно. Бета-лакта-

ми не використовують, тому що вони не проникають всередину клітин.

6. Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae (надзвичайно рідко – інші представники родини Enterobacteriaceae) – мікроорганізми, роль яких в етіології позалікарняної пневмонії збільшується в осіб старших вікових груп (після 60-65 років) та/або за наявності супутньої патології або інших факторів ризику розвитку пневмонії. Викликають інфекційний процес менше ніж у 5 % випадків, як правило, при супутніх захворюваннях (цукровому діабеті, застійній серцевій недостатності, нирковій, печінковій недостатності тощо).

7. S. aureus, що спричиняє пневмонію менш ніж у 5 % випадків, як правило, в хворих з відомими факторами ризику (літній вік, наркоманія, хронічний гемодіаліз, на фоні грипу).

8. Legionella spp. – внутрішньоклітинні грамнегативні палички (облігатні патогени) – є причиною 2-10 % випадків позалікарняної пневмонії. Вони стоять на 2-му місці (після пневмококів) в етіології тяжкої та фатальної форм захворювання. Терапія, як і при інших внутрішньоклітинно розміщених збудниках: (кларитро-, азитроміцин, лево-, офло-, моксифлоксацин) + рифампіцин.

Порівняльну активність антибактеріальних препаратів відносно збудників пневмонії та чутливість S. pneumoniae до антибактеріальних засобів залежно від чутливості цього збудника до пеніциліну представлено у таблицях 46 та 47.

У 40-50 % випадків не вдається встановити етіологію позалікарняної пневмонії. Причиною цього можуть бути такі моменти:

1. В 1/3 хворих немає продуктивного кашлю, тому мікробіологічне дослідження потребує спеціальних методів забору матеріалу для посіву.

2. "Атипові" внутрішньоклітинно розміщені збудники (M. pneumoniae, C. pneumoniae, Legionella spp.) та респіраторні віруси не виділяються при використанні стандартних мікробіологічних досліджень.

3. Складно розрізнити справжнього збудника і мікроба-"свідка".

4. Поширене самолікування антибіотиками ще до звернення до лікаря.

5. При виявленні S. pneumoniae існує значна невідповідність результатів бактеріоскопії забарвленого за Грамом харкотиння та його посіву.

Таблиця 46. **Природна активність антибіотиків in vitro та набута резистентність збудників позалікарняної пневмонії** (Ю.І. Фещенко і співавт., 2003)

Антибіотик	Збудник						
	S. pneumoniae	H. influenzae	M.catarrhalis	M. pneumoniae, C. pneumoniae	Legionella spp.	S. aureus	Klebsiella spp.
Бензилпеніцилін	++/r	0	0	0	0	++/R	0
Ампіцилін, амоксицилін	++/r	++/r	0	0	0	++/R	+/R
Амоксицилін/клавуланат	++/r	++/0	++	0	0	++/0	+/r
Цефазолін	+/r	0	+	0	0	+/0	0
Цефуроксим	+/r	+/0	+	0	0	+/0	+/r
Цефотаксим, цефтріаксон	++/r	++/0	++	0	0	+/0	++/r
Цефепім	++/0	++/0	+	0	0	++/0	++/0
Карбапенеми	++/0	++/0	++	0	0	++/0	++/0
Макроліди	++/r	+/r	+	++/0	++/0	+/r	0
Доксициклін	+/R	+/r	+	++/0	++/0	+/r	+/r
Ко-тримоксазол	+/R	+/R	+/r	0	0	+/r	+/R
Ципрофлоксацин, офлоксацин	+/r	++/0	++/0	+/0	++/0	+/r	++/0
Лево-, моксифлоксацин	++/0	++/0	++	++/0	++/0	++/0	++/0

Примітки: 1) природна антимікробна активність: 0 – відсутня, + – помірна, ++ – висока; 2) набута резистентність: 0 – відсутня або незначна (< 10 %), r – невисока, але може мати клінічне значення (10-20 %), R – суттєва, знижує клінічну ефективність препарату.

Результати мікробіологічних досліджень можна отримати не раніше ніж через 48-72 год. Тому на практиці терапія позалікарняної пневмонії, особливо у перші дні захворювання, буває емпіричною. Таке лікування грунтується на клінічних рекомендаціях, які підготовлені провідними медичними фахівцями у даній галузі і які випливають із досвіду вивчення особливостей перебігу, діагностики і ефективності антибактеріальної терапії позалікарняної пневмонії у різних країнах світу (додаток 14). Подібні реко-

Таблиця 47. **Чутливість S. pneumoniae до антибактеріальних засобів залежно від чутливості цього збудника до пеніциліну**
(А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский, 2001)

Антибіотики	Чутливість пневмокока до антибіотиків залежно від МПК пеніциліну, мкг/мл		
	⩽0,1	0,1-1,0	⩾2
Амоксицилін	+++	+++	+
Доксициклін	+++	+	+/–
Макроліди*	+++	+	+/–
Кліндаміцин	+++	++	+
Ко-тримоксазол	++	–	–
Цефуроксим	+++	+	–
Цефотаксим	+++	+++	+
ФХ**	+++	+++	+++
Іміпенем	+++	+++	–
Ванкоміцин	+++	+++	+++

Примітки: +++ – чутливі ⩾ 90 % штамів пневмококів, ++ – чутливі ⩾ 75 %, + – чутливі ⩾ 50 %, +/– – чутливі ⩾ 40 %, – – чутливі < 40 %; * – еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин; ФХ** – фторхінолони з підвищеною антипневмококовою активністю (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин та ін.).

мендації виходять із сучасного рівня знань з даного питання, містять уніфіковані підходи до лікування конкретної категорії пацієнтів. Разом з тим, лікар, використовуючи рекомендації, повинен враховувати особливості конкретного хворого і, за необхідності, проводити потрібну корекцію. Слід також пам'ятати, що такі керівництва досить швидко втрачають свою актуальність. Тому не рідше одного разу на три роки їх необхідно переглядати.

Подібний підхід до вибору раціональної антимікробної терапії при позалікарняній пневмонії здійснено у рекомендаціях Канадської робочої групи з вивчення позалікарняної пневмонії, Європейської респіраторної спілки з лікування позалікарняної пневмонії та Американського торакального товариства (додаток 13).

На сьогоднішній день останні світові відомості та вітчизняний досвід лікування позалікарняної пневмонії узагальнено у рекомендаціях провідних спеціалістів Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України (табл. 48).

Таблиця 48. **Антибактеріальна терапія хворих на негоспітальну пневмонію** (Ю.І. Фещенко і співавт., 2003)

Група хворих	Можливий збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
В амбулаторних умовах			
І група (з нетяжким перебігом, без супутньої патології та інших "модифікуючих" факторів)	S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae	Перорально амоксицилін або макролід	Перорально доксициклін
ІІ група (з нетяжким перебігом, з наявністю супутньої патології та/або інших „модифікуючих" факторів)	S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus, M. catarrhalis, Enterobacteriaceae spp. (E.coli, Klebsiella spp.)	Перорально амоксицилін/ клавуланова кислота або цефуроксиму аксетил	Перорально макролід, або фторхінолон III-IV покоління, або цефтріаксон*
В умовах стаціонару			
ІІІ група (госпіталізовані у терапевтичне відділення з нетяжким перебігом пневмонії)	S. pneumoniae, H. influenzae, атипові збудники, грамнегативні ентеробактерії	Парентерально (в/м, в/в) амінопеніцилін, переважно захищений, або цефалоспорин II-III покоління ± макролід	Внутрішньовенно фторхінолон III-IV покоління
IV група (госпіталізовані у ВІТ з тяжким перебігом пневмонії)	S. pneumoniae, Legionella spp., H. influenzae, S. aureus, M. pneumoniae, грамнегативні ентеробактерії, Pseudomonas spp., полімікробні асоціації	Внутрішньовенно захищений амінопеніцилін або цефалоспорин III покоління + макролід	Внутрішньовенно фторхінолон III-IV покоління + β-лактам
		При підозрі на P. aeruginosa: (в/в) ципрофлоксацин + β -лактам з антипсевдомонадною активністю або аміноглікозид	Внутрішньовенно β -лактам з антипсевдомонадною активністю + аміноглікозид

Примітка. * – парентеральне введення цефтріаксону призначають за неможливості перорального приймання інших препаратів.

Розподіл пацієнтів з пневмонією на групи здійснюється з урахуванням наявності або відсутності супутніх серцево-судинних та бронхолегеневих захворювань, а також інших ''модифікуючих'' факторів, при яких зростає ймовірність інфікування антибіотикорезистентними (до пеніциліну, цефалоспоринів, макролідів, доксицикліну, ко-тримоксазолу) пневмококами, грамнегативними ентеробактеріями та синьогнійною паличкою.

"**Модифікуючі" фактори**, які впливають на ризик появи:

1) антибіотикорезистентних S. pneumoniae: а) вік понад 65 років; б) лікування бета-лактамними антибіотиками протягом останніх 3 міс. в) хронічний алкоголізм; г) імунодефіцити, в тому числі при системній глюкокортикостероїдній терапії; д) численні супутні захворювання внутрішніх органів.

2) грамнегативних ентеробактерій: а) люди старшого віку, що мешкають у притулках; б) супутні серцево-судинні (зокрема, застійна серцева недостатність) та бронхолегеневі (зокрема, хронічні обструктивні захворювання легень) захворювання; в) численні супутні захворювання внутрішніх органів; г) антибактеріальна терапія.

3) P. aeruginosa: а) "структурні" захворювання легень (наприклад, бронхоектази); б) системна терапія глюкокортикостероїдами; в) лікування антибіотиками широкого спектра дії понад 7 днів протягом останнього місяця; г) виснаження.

Як видно з таблиці 48, пеніцилін виключений із схем лікування хворих на негоспітальну пневмонію. Проте вважається, що при МІК пеніциліну стосовно S. pneumoniae менше 2,0 мг/л його можна використовувати для лікування. Але при цьому його необхідно вводити внутрішньовенно у дозі 150-200 тис. ОД/кг маси тіла на добу (10-15 млн ОД/добу). Якщо ж МІК пеніциліну відносно S. pneumoniae перевищує 2,0 мг/л, доцільніше застосовувати цефтріаксон або цефотаксим. Згідно з останніми дослідженнями, граничними показниками клінічно значимої резистентності пневмокока до пеніциліну є МІК > 4,0 мг/л. У таких випадках резистентність збудника in vitro корелює із зростанням смертності хворих з тяжкою пневмококовою пневмонією і первинною бактеріємією. При цьому обов'язкове призначення інших ефективних антибіотиків.

Слід також враховувати, що відносно пеніцилінорезистентного пневмокока активність амоксициліну є вищою, ніж цефотаксиму; ампіциліну/сульбактаму – вищою, ніж цефотетану, цефуроксиму, цефотаксиму та цефокситину.

Застосування макролідів та азалідів при пневмонії обгрунтоване їх високою активністю проти класичних та внутрішньоклітинних збудників, здатністю створювати і довший час підтримувати високі концентрації у слизовій оболонці бронхів, бронхіальному та альвеолярному секретах (за рахунок накопичення у лізосомах альвеолярних макрофагів, поліморфно-ядерних лейкоцитах та альвеолярному сурфактанті), імуномодулюючою та протизапальною дією цих препаратів.

Респіраторні (антипневмококові) фторхінолони у 8-16 разів активніші порівняно із ципрофлоксацином та офлоксацином відносно як чутливих, так і резистентних штамів S. pneumoniae. Нові хінолони також проявляють вищу активність стосовно мікоплазм та хламідій. Ципрофлоксацин, який має значну антипсевдомонадну дію, використовують, коли у виникненні пневмонії доведена роль P. aeruginosa.

Тетрацикліни, тим більше ко-тримоксазол, використовують для лікування позалікарняної пневмонії рідко, що зв'язано із значним зростанням в останні роки резистентності до них S. pneumoniae і значною токсичністю препаратів. Разом з тим, зважаючи на невисоку вартість доксицикліну та активність відносно пеніциліночутливого стафілокока та внутрішньоклітинних збудників, його пропонують як резервний антибіотик при нетяжкому перебігу пневмонії.

Дози антибактеріальних препаратів, які звичайно використовують для лікування пневмоній, подано у таблиці 49.

Як вже зазначалося, при виборі схеми антибактеріального лікування позалікарняної пневмонії насамперед виходять з мікробіологічної характеристики того чи іншого засобу, намагаючись призначати препарати, які мають найвищу активність стосовно агента, що спричинив даний інфекційний процес. Разом з тим, обов'язково враховують побічні ефекти, які можуть розвиватись у процесі терапії, необхідну кількість призначень протягом доби, вартість лікування, яке планується. Порівняльну характеристику,

Таблиця 49. **Дози антибактеріальних засобів для терапії пневмоній** (А.А.Демин, 2001; Ю.И. Фещенко и соавт., 2003; зі змінами)

Антибіотики	Доза (для дорослого) та кратність введення
1	2
Пеніциліни:	
- Бензилпеніцилін	1-3 млн ОД в/м (в/в) кожних 4 год
- Амоксицилін/клавуланат	0,625 г всередину кожних 8-12 год 1,2 г в/в кожних 8-12 год
- Ампіцилін	0,5-1,0 г в/в (в/м) кожних 6 год
- Ампіцилін/сульбактам	1,5-3,0 г в/в кожних 6-8 год
- Піперацилін	0,3 мг/кг/добу на 4 в/в інфузії
- Оксацилін	2,0 г всередину (в/м, в/в) кожних 4-6 год
Цефалоспорини:	
- Цефазолін (Ц I)	1,0-2,0 г в/в (в/м) кожних 8-12 год
- Цефалексин (Ц I)	0,5 г всередину кожних 6 год
- Цефокситин (Ц II)	1,0-2,0 г в/в (в/м) кожних 4-8 год
- Цефуроксим (Ц II)	0,75-1,5 г в/в (в/м) кожних 8 год
- Цефуроксим аксетил (Ц II)	0,5 г всередину кожних 12 год
- Цефаклор (Ц II)	0,5 г всередину кожних 8 год
- Цефотаксим (Ц III)	1,0-2,0 г в/ кожних 4-8 год
- Цефоперазон (Ц III)	1,0-2,0 г в/в кожних 8-12 год
- Цефтазидим (Ц III)	2,0 г в/в кожних 8-12 год
- Цефтріаксон (Ц III)	1,0-2,0 г в/в кожних 24 год
- Цефадроксил (Ц III)	0,5-1,0 г всередину кожних 12 год
- Цефотаксим (Ц III)	1,0-2,0 г в/в (в/м) кожних 8-12 год
- Цефепім (Ц IV)	2,0 г в/в кожних 12 год
- Цефпіром (Ц IV)	2,0 г в/в кожних 12 год
Монобактами:	
Азтреонам	2,0 г в/в (в/м) кожних 8 год
Карбапенеми:	
Іміпенем/циластатин (тієнам)	0,5 г в/в кожних 6 год
Меропенем	1,0 г в/в (в/м) кожних 8 год
Макроліди:	
- Еритроміцин	1,0 г в/в кожних 6 год
- Кларитроміцин	0,5 г всередину (в/в) кожних 12 год
- Азитроміцин	3 дні по 0,5 г всередину 1 раз на добу
- Рокситроміцин	0,15 г всередину кожних 12 год
- Мідекаміцин	0,4 г всередину кожних 8 год
- Спіраміцин	1,5-3,0 млн. ОД в/в (всередину) кожних 8-12 год

Продовження табл. 49.

1	2
Аміноглікозиди:	
- Гентаміцин	3-5 мг/кг/добу в/в кожних 24 год
- Амікацин	15 мг/кг/добу в/в кожних 24 год
- Нетилміцин	4-6 мг/кг/добу в/в кожних 24 год
- Тобраміцин	5 мг/кг/добу в/в кожних 24 год
Глікопептиди:	
- Ванкоміцин	1,0 г в/в кожних 12 год
- Тейкопланін	0,4 г в/в у 1-й день, потім по 0,2 г на 1 ін'єкцію
Фторхінолони:	
- Ципрофлоксацин	0,4 г в/в кожні 12 год або 0,75 г всередину кожні 12 год
- Офлоксацин	0,4 г в/в (всередину) кожні 12 год
- Левофлоксацин	0,5 г в/в (всередину) кожні 12-24 год
- Моксифлоксацин	0,4 г всередину кожні 24 год
Тетрацикліни:	
Доксициклін	0,2 г всередину або в/в кожні 24 год
Ванкоміцин	1,0 г в/в кожні 12 год
Рифампіцин	0,5 г в/в кожні 12 год, 0,6-0,9 г всередину кожні 24 год
Кліндаміцин	0,45-0,6 г в/в (в/м, всередину) кожні 6-8 год
Ко-тримоксазол	0,96 г всередину кожні 12 год

з точки зору комплаєнсу, протимікробних агентів, які використовують при інфекціях дихальних шляхів, подано у таблиці 50.

Шлях введення антибіотиків. При тяжкій позалікарняній пневмонії антибіотики вводять парентерально, у перших двох групах – перорально, причому перевага віддається засобам, які можна застосовувати 1-2 рази на добу. Використовують також ступеневу антибактеріальну терапію: послідовне застосування 2-х форм – спочатку парентеральні, після досягнення ефекту – всередину. Оптимально застосовувати той же антибіотик, але можна близький за антимікробними властивостями (табл. 51). Критерії переходу з парентерального на пероральний спосіб застосування: 1) зменшення інтенсивності кашлю; 2) зменшення інтенсивності задишки, об'єму харкотиння; 3) нормальна температура тіла при 2-х

Таблиця 50. **Порівняльна характеристика антибактеріальних препаратів, які використовують при інфекціях дихальних шляхів** (О.И.Карпов, 1999; зі змінами)

Препарати	Ефективність *	Найменша кількість призначень на добу	Частота побічних ефектів **	Співвідношення вартість / ефективність
Ампіцилін (амоксицилін)	++	4	Висока	+++
Амоксицилін / клавуланат	+++	3	Висока	+
Азитроміцин	+++	1	Низька	++
Спіраміцин	+++	2	Низька	+
Рокситроміцин	+++	2	Низька	+
Еритроміцин	+	4	Висока	+
Мідекаміцин	++	3	Низька	++
Цефалексин	+	4	Висока	+
Цефадроксил	+	2	Середня	+
Цефуроксим аксетил	++	2	Середня	+
Ципрофлоксацин	+	2	Середня	+
Ко-тримоксазол	+	2	Середня	+

Примітки: * – ефективність відповідно до спектра дії щодо основних респіраторних патогенів, їх резистентності до антимікробного засобу та клінічної ефективності при інфекціях дихальних шляхів; ** – висока > 10 %, середня 5-10 %, низька < 5 %.

послідовних вимірюваннях з інтервалом у 8 год; 4) відсутність порушення всмоктування у ШКТ.

На практиці можливість переходу на пероральний спосіб введення антибіотиків з'являється в середньому через 2-3 дні після початку лікування.

Терміни антибактеріального лікування позалікарняної пневмонії. При неускладненій пневмонії після досягнення стійкої нормалізації температури лікування продовжується ще звичайно протягом 3-4 днів (в середньому курс лікування становить 10 днів).

Лікування азитроміцином може тривати 3-5 днів (навіть після одноразового його застосування в дозі 250-500 мг протя-

Таблиця 51. **Антибактеріальні препарати, які використовують для проведення ступеневої терапії негоспітальної пневмонії**
(Ю.І. Фещенко і співавт., 2003)

Оптимальний препарат для в/в введення	Оптимальний препарат для приймання всередину	Альтернативний препарат для прийому всередину
Фторхінолони		
Ципрофлоксацин*	Ципрофлоксацин*	Фторхінолон II покоління
Левофлоксацин	Левофлоксацин	β-лактам+макролід
β-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	Цефуроксиму аксетил	Фторхінолон III-IV покоління або цефіксим чи цефтибутен
Цефтазидим, іміпенем	Цефуроксиму аксетил	Фторхінолон IV покоління
Макроліди		
Еритроміцин	Еритроміцин	Азитроміцин або кларитроміцин, або фторхінолон IV покоління
Спіраміцин	Спіраміцин	
Тетрацикліни		
Доксициклін	Доксициклін	Макролід або фторхінолон III покоління
Лінкозаміди		
Кліндаміцин	Кліндаміцин	Метронідазол + β-лактам, фторхінолон IV покоління

Примітка. * – не рекомендується застосовувати, якщо підозрюється збудник S. pneumoniae.

гом 72-96 год і довше в тканинах зберігається достатня його концентрація).

Якщо є клінічне та мікробіологічне підтвердження мікоплазмової або хламідійної етіології позалікарняної пневмонії, тривалість лікування зростає до 14 днів, а при легіонельозній пневмонії – до 21 дня.

Після досягнення початкового ефекту заміну антибіотика в межах вказаної тривалості лікування робити недоцільно. Якщо ж протягом найближчих 48-72 год від початку лікування спостерігається персистування або прогресування клінічних ознак захворювання, з'являються свіжі вогнищево-інфільтративні зміни в легенях, значить обрана антибактеріальна терапія неефективна і заміняється на альтернативну (з урахуванням результатів мікробіологічного аналізу) (табл. 52).

Таблиця 52. **Антибактеріальні препарати, які застосовують для лікування хворих на негоспітальну пневмонію встановленої етіології** (Ю.І. Фещенко і співавт., 2003)

Збудник	Препарат вибору	Альтернативний препарат
1	2	3
S. pneumoniae чутливий до пеніциліну	БП або амінопеніцилін	Ц I-IV покоління, або ванкоміцин чи кліндаміцин, або макролід чи тетрациклін
стійкий до пеніциліну	Ц III покоління або ванкоміцин чи фторхінолон III-IV покоління	Карбапенем
H. influenzae	Захищений амінопеніцилін або азитроміцин, чи Ц II-III покоління	Фторхінолон III-IV покоління або кларитроміцин
M. catarrhalis	Захищений амінопеніцилін або Ц II-III покоління чи макролід	Фторхінолон III-IV покоління
S. aureus метициліночутливий	Оксацилін ± (рифампіцин або аміноглікозид)	Ц I-IV покоління
метицилінорезистентний	Ванкоміцин ± (рифампіцин або аміноглікозид)	

Продовження табл. 52

1	2	3
Анаероби	Захищений амінопеніцилін або кліндаміцин	Карбапенем
Родина *Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella spp., Proteus spp., Enterobacter spp.)*	Ц III покоління ± аміноглікозид або карбапенем	Монобактам або захищений амінопеніцилін чи фторхінолон II-IV покоління
P. aeruginosa	Аміноглікозид + β-лактам, активний відносно синьогнійної палички	Фторхінолон II покоління + аміноглікозид або фторхінолон II покоління + β-лактам, активний відносно синьогнійної палички
Legionella spp.	Макролід ± рифампіцин	Фторхінолон III-IV покоління ± рифампіцин
M. pneumoniae	Тетрациклін або макролід	Фторхінолон III-IV покоління
C. pneumoniae	Тетрациклін або макролід	Фторхінолон III-IV покоління

Призначення антибактеріальних препаратів у клінічній практиці потребує обов'язкового врахування вищезазначених моментів, що дозволяє забезпечити достатньо високу ефективність лікування хворих на позалікарняну пневмонію. Разом з тим, нерідко ці принципи порушуються (табл. 53).

Таблиця 53. **Найбільш типові помилки при проведенні антибактеріальної терапії позалікарняної пневмонії у дорослих**
(Ю.І. Фещенко і співавт., 2003)

Призначення	Коментар
1	2
Щодо вибору препарату	
Гентаміцин	Аміноглікозиди не активні відносно S. pneumoniae
Ампіцилін	Низька біодоступність препарату (40 %, в амоксициліну вона досягає 75-93 %)

Продовження табл. 53

1	2
Ко-тримоксазол	Поширені резистентні штами S. pneumoniae і H. influenzae, часті шкірні алергічні реакції. Існують більш безпечні препарати
Антибіотики + ністатин	Відсутні докази клінічної ефективності ністатину для профілактики кандидозу у пацієнтів без імунодефіциту, необґрунтовані економічні витрати
Щодо тривалості терапії	
Часта зміна антибіотика у процесі лікування, яку „пояснюють" небезпекою розвитку резистентності	Показання до заміни антибіотика: а) клінічна неефективність, про яку можна судити через 48-72 год терапії; б) розвиток серйозних небажаних явищ, що вимагають відміни антибіотика; в) висока потенційна токсичність антибіотика, що обмежує тривале його застосування
Продовження антибіотикотерапії при збереженні окремих рентгенологічних і/або лабораторних змін до їхнього повного зникнення	Основним критерієм відміни антибіотика є зворотний розвиток клінічних симптомів пневмонії (нормалізація температури тіла, зменшення кашлю, виділення харкотиння та ін.). Збереження окремих лабораторних і/або рентгенологічних змін не є абсолютним критерієм для продовження антибіотикотерапії

ЛІКУВАННЯ НОЗОКОМІАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

Госпітальна (нозокоміальна, внутрішньолікарняна) пневмонія (НКП) – ситуація, коли через 48 год і більше після госпіталізації хворого в нього з'являється новий легеневий інфільтрат у поєднанні з клінічними даними, які підтверджують його інфекційну природу, і при виключенні інфекцій, які могли знаходитись в інкубаційному періоді на момент прийняття хворого в стаціонар. НКП є другою за розповсюдженістю і провідною причиною смерті в структурі нозокоміальних інфекцій. В середньому частота НКП становить 0,5-1 % госпіталізованих хворих. Цей показник зростає у 20 і більше разів у хворих, що знаходяться на

штучній вентиляції легень (ШВЛ). У відділеннях інтенсивної терапії частота НКП становить 12-29 %. Летальність при НКП, не дивлячись на всі досягнення антимікробної хіміотерапії, становить 33-71 %, причому найвищий рівень спостерігається у ситуаціях, коли патологічний процес спричинений P. aeruginosa. Встановлено, що понад 15 % всіх смертельних випадків у стаціонарах зв'язані з НКП. Вторинна батеріємія частіше буває при НКП, ніж при інших інфекціях, та супроводжує 2-6 % НКП, що підвищує рівень смертності до 58 %. Витрати на лікування хворих з НКП щорічно становлять близько 1 млрд. доларів. Перебування хворих у стаціонарі подовжується на 4-13 днів.

Більш ніж у 90 % випадків НКП має бактерійне походження. Віруси, гриби і напростіші мають мінімальний внесок в етіологію НКП. У ранню еру антибіотикотерапії, коли лікарі використовували лише бензилпеніцилін, близько 65 % всіх нозокоміальних інфекцій, в тому числі й НКП, приходилося на стафілококи. Коли були впроваджені у клінічну практику пеніциліназорезистентні бета-лактами, кількість стафілококових інфекцій зменшилась, але зросло значення аеробних грамнегативних бактерій (60 %), тоді як кількість грампозитивних збудників зменшилась до 30 %, анаеробів – до 3 %. У наш час знову відмічається переважання грампозитивних мікроорганізмів як актуальних нозокоміальних патогенів із збільшенням кількості резистентних штамів стафілококів та ентерококів.

У ВІТ найчастішими збудниками НКП є різні стафілококи (S. aureus – 30 %, Staphylococcus spp. – 19 %) і P. aeruginosa (29 %). Часто зустрічаються й інші грамнегативні бактерії, насамперед E. coli (13 %), Acinetobacter spp. (9 %), Klebsiella spp. (8 %), Enterobacter (7 %), Proteus spp. (6 %). Серед грампозитивних мікробів істотне значення мають також Enterococcus spp. (12 %) і Streptococcus spp. (7 %). Причому збудники нозокоміальних інфекцій, в тому числі НКП, у відділеннях загального профілю та ВІТ можуть істотно відрізнятися. У ВІТ переважають так звані проблемні мікроорганізми, до яких насамперед належать метицилінорезистентні штами S. aureus (MRS), коагулазонегативні стафілококи (CNS), епідермальні стафілококи (MRSE), ентерококи, де-

які грамнегативні ентеробактерії (E. cloacae, Serratia spp., P. vulgaris, K. pneumoniae), неферментуючі грамнегативні палички (P. aeruginosa та інші види, Acinetobacter spp., Stenotrophomonas maltophilia), а також деякі анаероби (Bacteroides fragilis). Ці мікроорганізми, як правило, стійкі до багатьох антибактеріальних засобів.

Характеристика мікроорганізмів, які найчастіше викликають НЗП:

1. S. aureus – 85-95 % штамів продукують пеніциліназу і, відповідно, резистентні до БП і пеніцилінів широкого спектра дії, але чутливі до оксациліну та цефалоспоринів. На відміну від них, штами стафілокока, які резистентні до метициліну (MRS), стійкі до оксациліну й інших бета-лактамних антибіотиків, а також до більшості антибіотиків інших груп (макролідів, аміноглікозидів, фторхінолонів). Глікопептидні антибіотики (ванкоміцин, тейкопланін) на сьогодні є єдиними засобами, які зберігають високу активність відносно MRS. Частота MRS-асоційованих інфекцій становить у ВІТ від 10 до 30 %.

2. Коагулазонегативні метицилінорезистентні стафілококи (MRCNS) в останні роки почали частіше виділяти у хворих у ВІТ в зв'язку з широким застосуванням внутрішньосудинних катетерів. Для них характерна продукція бета-лактамаз розширеного спектра дії.

3. P. aeruginosa – другий за частотою збудник інфекцій у ВІТ, характеризується множинною резистентністю. Багато штамів продукує хромосомні цефалоспоринази, які гідролізують Ц III, у тому числі цефтазидим (належить до цефалоспоринів з антисиньогнійною активністю). Крім того, P. aeruginosa може продукувати бета-лактамази класу ТЕМ-1, які зруйновують антисиньогнійні пеніциліни, та плазмідні бета-лактамази, що визначають стійкість мікроорганізму до більшості пеніцилінів та цефалоспоринів.

4. Acinetobacter spp., як правило, стійкі до більшості бета-лактамів, аміноглікозидів і фторхінолонів. Xanthomonas (Pseudomonas, Stenotrophomonas) maltophilia продукує маталоензими, які руйнують всі бета-лактами, в тому числі карбапенеми.

Найбільш поширений шлях проникнення збудника в легені при НКП є мікроаспірація орофарингеального вмісту. У пацієнтів, які

тривалий час знаходились на стаціонарному лікуванні, зростає частота орофарингеальної колонізації грамнегативними ентеробактеріями. Значна аспірація менш ймовірна, але може бути у хворих з порушенням свідомості, при харчуванні через зонд або з порушеним кашльовим епіглоточним рефлексом. Високою є ймовірність інгаляційного шляху інфікування Legionella і Mycobacterium. У хворих, що знаходяться на ШВЛ, інфекція може проникнути через інтубаційну трубку. Певне значення в ослаблених хворих мають такі шляхи проникнення інфекції: гематогенний, екзогенний з вогнища інфекції, транслокація з травного тракту.

Фактори ризику розвитку НКП:

1. Тяжкі захворювання, які є причиною госпіталізації і призводять до виснаження захисних резервів організму; при супутніх хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ) погіршуються мукоциліарний кліренс, бронхіальна прохідність, що сприяє колонізації дихальних шляхів патогенною флорою. Причому залежність між ступенем обструкції при ХОЗЛ та ймовірністю колонізації грамнегативною антибіотикорезистентною флорою є прямо пропорційною.

2. Тяжкий стан хворого при комі, уремії, метаболічному ацидозі сприяє аспірації зміненої шлункової і орофарингельної бактеріальної флори.

3. Джерелами інфікування в стаціонарі можуть бути повітря (аспергіли), вода (легіонели), персонал-бактеріоносій (стафілокок), медичні інструменти та обладнання, інші пацієнти, госпітальне сміття. Недотримання правил користування обладнанням та заходів контролю за інфекцією особливо небезпечне в операційних, ВІТ, при проведенні бронхо-, гастроскопії, спірометрії, інгаляціях за допомогою небулайзерів, при зондовому харчуванні, застосуванні ендотрахеальних дихальних катетерів, трубок.

4. Тривала госпіталізація, попереднє неадекватне застосування антибіотиків, імунодепресантів; тривале застосування седативних і снодійних засобів, яке створює умови для аспірації орофарингеальної і шлункової мікробної флори; приймання антацидів, H_2-гістаміноблокаторів (ранітидину, фамотидину та ін.), M_1-холіноблокаторів (гастроцепіну), блокаторів H^+, K^+АТФази (омепра-

золу), які порушують кислотний шлунковий бар'єр та сприяють бактеріальному росту з наступною аспірацією мікроорганізмів.

5. Хірургічні втручання, в тому числі на органах грудної і черевної порожнин.

6. ШВЛ – є чітка залежність між її тривалістю і частотою НКП.

Сучасні епідеміологічні дослідження свідчать: щонайменше у 50 % випадків НЗП виділяють більше одного причинного мікроорганізму. З іншого боку, навіть при застосуванні найсучасніших методів діагностики (браш-біопсія слизової із застосуванням "захищеної" щітки, трансторакальна тонкоголкова біопсія тощо) у 50 % випадків не вдається встановити причинний мікроорганізм. Тому такого важливого значення набуває вибір ефективного антибіотичного засобу для проведення емпіричної терапії, яка повинна враховувати спектр ймовірних збудників НКП та їх чутливість до антибіотиків у даному регіоні, ще краще – у даному лікарняному закладі.

Надзвичайна серйозність прогнозу при НКП, потенційна поліетіологічність захворювання, об'єктивні труднощі його мікробіологічної діагностики зробили необхідним появу в ряді країн світу національних рекомендацій з емпіричної антимікробної терапії НКП (Австралія, Гонконг, Канада, США, Франція, Швеція, Росія). Вони відрізняються одна від одної рубрифікацією НКП (тяжка, нетяжка, з факторами ризику або без них, час виникнення пневмонії, місце її виникнення, попередня антибіотична терапія/профілактика, вентилятор-асоційована пневмонія тощо). Причому для кожної групи хворих вказуються найбільш ймовірні збудники, які у кожній країні дещо відрізняються, але на таких даних грунтуються, підбираючи емпіричну антибіотичну терапію. В Україні немає єдиних національних рекомендацій, які б регламентували раціональні підходи до антимікробної хіміотерапії НКП. До певної міри відсутність подібного документу компенсується інформацією, яка регулярно подається провідними фахівцями у науковій періодиці. Підсумовуючи останні відомості з цього питання, необхідно навести наступні дані, які враховують особливості спектра збудників та їх чутливість до антибіотиків в Україні.

При проведенні емпіричної антибіотичної терапії НКП рекомендують виділяти три групи хворих.

I група поділяється на 2 підгрупи:

1) хворі, в яких немає факторів ризику, з нозокоміальною пневмонією легкого та середнього ступеня тяжкості, яка виникла у будь-який період перебування в стаціонарі; 2) хворі з тяжким перебігом НКП, яка розвинулась на ранньому етапі госпіталізації без попередньої антибіотикотерапії й інших факторів ризику. Пневмонії в таких хворих спричинені S. pneumoniae, метициліночутливими штамами S. aureus, грамнегативними ентеробактеріями (E. coli, Enterobacter, Proteus, Klebsiella, Serratia marcescens), Haemophilus influenzae.

У цих хворих можлива монотерапія Ц II (цефуроксим), або неантипсевдомонадними Ц III (цефтріаксон), або β-лактамами/інгібіторами β-лактамаз (захищеними бета-лактамами). Альтернативними препаратами (при алергії до бета-лактамів, можливій резистентності до них) можуть бути фторхінолони (I генерації, якщо НКП не викликана пневмококом, і II генерації, зокрема моксифлоксацин, якщо пневмонія спричинена S. pneumoniae) або комбінація кліндаміцину з монобактамом азтреонамом (відносно грамнегативних бактерій ефективність азтреонаму ідентична ефективності Ц III). Вибір такої комбінації обумовлений ефективністю кліндаміцину проти грампозитивних коків та анаеробів (азтреонам не діє на стафіло-, пневмококи та анаероби), а азтреонаму – відносно грамнегативної флори.

Якщо пневмонія викликана мікроорганізмами з родини Enterobacteriaceae, які в наш час мають множинну резистентність до антибіотиків, хворому показані Ц IV (цефепім). Рекомендують проведення ступеневої антибактеріальної терапії в тих випадках, де її можна здійснити.

II група – хворі з специфічними факторами ризику, з легким або середнім ступенем тяжкості НКП, яка розвинулась у будь-який період перебування хворого в стаціонарі. При цьому, крім тих мікроорганізмів, які згадано у хворих I групи, у специфічних випадках можуть приєднуватись нові мікроорганізми. Зокрема, при абдомінальних хірургічних втручаннях, масивній аспірації ймовірна наявність анаеробів; у хворих, що знаходяться у коматозному стані, при травмах, цукровому діабеті, застосуванні глюкокортикос-

тероїдів – метицилінорезистентних стафілококів (MRS), Legionella pneumophila; при тривалому знаходженні хворого у ВІТ, попередній стероїдній та антибактеріальній терапії, супутніх хронічних деструктивних захворюваннях легень – P. aeruginosa.

При доведеній анаеробній інфекції (операції на органах черевної порожнини, аспірація шлункового вмісту) показані антианаеробні препарати (табл. 55): кліндаміцин, моксифлоксацин тощо. Якщо ж є ризик інфікування MRS (кома, травми голови, цукровий діабет, ниркова недостатність), застосовують ванкоміцин або тейкопланін.

Якщо є ризик розвитку легіонельозної інфекції, показано парентеральне застосування макролідів (еритро- або спіраміцину) або їх поєднання з рифампіцином. При псевдомонадній етіології НКП хворих лікують, як пацієнтів III групи.

III група включає 2 підгрупи:

1) хворі з тяжким перебігом НКП при наявності факторів ризику, яка виникла у будь-який період госпіталізації; 2) хворі з тяжкою НКП, яка виникла у пізній період госпіталізації.

У хворих цієї групи, крім патогенів I групи, часто зустрічаються P. aeruginosa, Acinetobacter, MRS. Для лікування використовують комбінації аміноглікозидів або ципрофлоксацину з одним із наступних препаратів: антипсевдомонадним пеніциліном (тикарцилін, піперацилін, азлоцилін), цефалоспорином із антипсевдомонадною активністю (цефтазидим – Ц III, цефоперазон – Ц III, цефпіром – Ц IV, цефепім – Ц IV), захищеним бета-лактамом (амоксицилін/клавуланат, тикарцилін/клавуланат), карбапенемом (тієнам, меропенем), азтреонамом. Беручи до уваги можливість наявності MRS, додатково призначають глікопептидний антибіотик (ванкоміцин, тейкопланін).

Вважають, що необхідно починати комбіновану терапію, а через декілька днів її проведення в разі покращання клінічного стану і отримання результатів мікробіологічного дослідження, якщо не отримані P. aeruginosa, стійкі Acinetobacter і S. aureus, можливий перехід на більш специфічну монотерапію, яка ефективніша, безпечніша та економніша.

Якщо ж виділено декілька збудників, полірезистентні P. aeruginosa, Acinetobacter, S. aureus, анаероби, то необхідно продовжи-

ти комбіновану терапію із включенням сучасних антибіотиків ультраширокого спектра дії – карбапенемів (іміпенем/циластатин – тієнам, меропенем). Таке лікування особливо показане при аспірації, хворим, які знаходяться на ШВЛ, пацієнтам, що отримують стероїди. Порівнюючи ефективність і безпечність комбінованої емпіричної терапії хворих з тяжким перебігом НКП (антипсевдомонадні Ц III + аміноглікозид) з монотерапією карбапенемами (іміпенем/циластатин, меропенем), відмічають перевагу останніх. До певної міри це обумовлено зростанням резистентності грамнегативних мікроорганізмів до Ц III і аміноглікозидів – традиційних засобів емпіричної терапії хворих з тяжким перебігом НКП. Відома й висока аміноглікозидорезистентність мікроорганізмів. За спектром і рівнем антимікробної активності на сьогоднішний день карбапенеми є найбільш ефективними засобами для проведення емпіричної терапії хворих з НКП, особливо у випадках полімікробних інфекцій або мультирезистентних патогенів. Разом з тим, є мікроорганізми, які мають природну стійкість до карбапенемів, зокрема M. pneumoniae. З іншого боку, необгрунтоване призначення карбапенемів може призвести в майбутньому до поширення резистентних до них штамів.

Ц III, які досить часто використовують в емпіричній терапії хворих на НКП, впливають не на весь спектр грампозитивних і грамнегативних патогенів. Частина з них високоефективна відносно P. aeruginosa, але слабо діє на S. aureus і навпаки, ось чому в схемі емпіричної терапії, як правило, використовують цефалоспорин з антипсевдомонадною активністю, який комбінують з аміноглікозидом і, можливо, з глікопептидом (ванкоміцином, тейкопланіном).

Застосування аміноглікозидів у комбінованій емпіричній терапії хворих на НКП зумовлено їх активнішим, порівняно з β-лактамами, бактерицидним впливом на грамнегативні бактерії, постантибіотичним ефектом, синергізмом з β-лактамами, які призначають одночасно. Недоліки аміноглікозидів: низька концентрація в дихальних шляхах, ото- і нефротоксичність, зростання резистентності до них.

З фторхінолонів, які використовують для лікування НКП, засобом вибору є ципрофлоксацин, враховуючи його ефективність відносно P. aeruginosa, S. aureus. Разом з тим, в емпіричній терапії

краще уникати призначення фторхінолонів, оскільки в них низька активність відносно пневмококів та анаеробів. Вона висока у "респіраторних" фторхінолонів, зокрема у лево- та моксифлоксацину.

Монобактам азтреонам має високу ефективність при грамнегативних інфекціях, його можна використовувати: а) як альтернативу аміноглікозидам; б) комбінувати з аміноглікозидами; в) комбінувати з бета-лактамами; г) при алергії до пеніцилінів та цефалоспоринів.

Кліндаміцин при НКП високоефективний відносно грампозитивних коків та анаеробів, створює високу концентрацію в тканині легень, в порожнинах абсцедування, стимулює імунітет, фагоцитоз. Він може бути засобом вибору в лікуванні хворих із розповсюдженою анаеробною аспіраційною пневмонією, при пневмонії, спричиненій Bacteroides fragilis.

Ванкоміцин, тейкопланін, які використовують у комплексній терапії НЗП, ефективні відносно S. aureus, найважливіше – відносно MRS. Тривале клінічне застосування ванкоміцину не спричинило широке розповсюдження резистентних до нього штамів.

В окрему групу варто виділити госпітальні **вентилятор-асоційовані пневмонії (ВАП)**, які виникають у хворих, що знаходяться на ШВЛ. Ризик ВАП особливо зростає при тривалості ШВЛ понад 48 год.

Смертність у таких пацієнтів збільшується до 71 % порівняно з 29 % у хворих, що знаходяться на ШВЛ, але не мають пневмонії.

Найважливішими факторами для прогнозування етіології ВАП є попередня антибіотикотерапія і тривалість механічної вентиляції.

І. У хворих з ранньою ВАП (після ШВЛ, що тривала менше 7 днів), які не отримували попередньо антибіотики, провідними етіологічними агентами є мікроорганізми, які звичайно колонізують верхні дихальні шляхи і верхні відділи шлунково-кишкового тракту: S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus, Enterobacteriaceae.

ІІ. У хворих з пізньою ВАП (тривалість ШВЛ понад 7 діб) провідну роль відіграють P. aeruginosa, Acinetobacter, S. aureus (в тому числі MRS), Enterobacteriaceae. Практично всі збудники пізніх ВАП характеризуються множинною резистентністю до антибактеріальних препаратів, оскільки такі пневмонії, як правило, розвиваються на фоні тривалої антибіотикотерапії або профілактики.

Лікування хворих з ранньою ВАП (табл. 54):

Допустима монотерапія Ц III (цефтріаксоном – по 2 г через 24 години, цефотаксимом – по 2 г через 6-8 годин) або фторхінолонами (ципрофлоксацином – 0,2-0,4 г з інтервалом 12 годин або офлоксацином – 0,2-0,4 г з інтервалом 12 годин). Альтернатива: комбінація аміноглікозиду з Ц II, амоксициліном/клавуланатом або антисиньогнійними пеніцилінами. З аміноглікозидів краще застосувати амікацин (7,5 мг/кг з інтервалом 12 год) або нетилміцин (у добовій дозі 4-6 мг/кг на 2-3 ін'єкції).

Лікування хворих з пізньою ВАП (табл. 54):

Таблиця 54. **Антибактеріальне лікування вентилятор-асоційованої пневмонії (ВАП)**

(В.С. Яковлев, 1998; зі змінами)

Умови	Збудники	Лікування
Рання ВАП (ШВЛ < 7 днів); госпітальні пневмонії, які виникли у хворих у відділеннях загального профілю, не було попередньої антибіотикотерапії	S. pneumoniae H. influenzae S. aureus Enterobacteriaceae Атипові мікроорганізми	Монотерапія Ц III (цефотаксим, цефтріаксон) Фторхінолони (ципрофлоксацин, антипневмококові – "респіраторні") Аміноглікозид (амікацин, нетилміцин) + Ц II (цефуроксим) Аміноглікозид + аугментин Аміноглікозид + антипсевдомонадний пеніцилін (тиментин, тазоцин) При неефективності вказаних засобів першого ряду доцільне призначення карбапенемів (іміпенем, меропенем)
Пізня ВАП; госпітальні пневмонії у хворих, які попередньо отримували антибіотики з лікувальною або про-філактичною метою	P. aeruginosa, Анаероби Enterobacteriaceae MRS, ентерококи, які характеризуються множинною резистентністю до антибіотиків	Антипсевдомонадні препарати + антианаеробні або глікопептиди Можливі потрійні схеми (емпіричні): 1) Антипсевдомонадний пеніцилін (цефалоспорин) + аміноглікозид + ванкоміцин; 2) тієнам + аміноглікозид + ванкоміцин Іміпенем, меропенем у режимі монотерапії.

Засоби вибору – препарати з антипсевдомонадною дією: цефалоспорини III-IV – цефтазидим (2 г з інтервалом 8 год), цефепім (2 г з інтервалом 12 год) або цефпіром (2 г з інтервалом 12 год); а також ципрофлоксацин (0,4 г з інтервалом 8-12 год); карбапенеми (іміпенем/циластатин – 1 г з інтервалом 8 год або меропенем – 1 г з інтервалом 8 год). Можливе застосування інгібітор-захищених антисиньогнійних пеніцилінів (піперациліну/тазобактаму – 4,5 г з інтервалом 8 год або тикарциліну/клавуланату – 6,2 г з інтервалом 8 годин), особливо при підозрі на змішану аеробно-анаеробну етіологію захворювання (аспіраційна або абсцедуюча пневмонія). При підозрі наявності MRS або ентерококів доцільно при'єднати глікопептиди (ванкоміцин – 1 г з інтервалом 12 год або тейкопланін – 0,4 г з інтервалом 24 год). Якщо етіологія не встановлена, підставою для призначення глікопептидів є неефективність 2-х попередніх етапів антибіотикотерапії. У таких хворих можуть бути застосовані емпірично такі схеми (потрійні):

1. Цефалоспорин або пеніцилін, активні відносно псевдомонад ± аміноглікозид + ванкоміцин.
2. Іміпенем/циластатин ± аміноглікозид + ванкоміцин.

Призначення карбапенемів при пізній ВАП як засобів 1-го ряду виправдане в особливо тяжких випадках у хворих, які знаходяться у критичному стані, також при пневмонії, яка супроводжується бактеріємією. Призначаються карбапенеми також при неефективності стартової терапії іншими антибіотиками – цефалоспоринами з антипсевдомонадною активністю (цефтазидим, цефоперазон, цефепім) або фторхінолонами (ципрофлоксацин, офлоксацин).

Альтернативними схемами емпіричного лікування пізньої ВАП є антипсевдомонадні цефалоспорини (цефтазидим, цефепім, цефоперазон) у поєднанні з аміноглікозидами, антипсевдомонадні інгібітор-захищені пеніциліни (тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам) у поєднанні з аміноглікозидами, фторхінолони (ципрофлоксацин) у комбінації з аміноглікозидами або беталактамами.

У хворих на аспіраційну пневмонію (госпітальну та позалікарняну), при абсцедуючій пневмонії у програму антибактеріального лікування необхідно включити антианаеробні препарати (табл. 55):

Таблиця 55. **Антибактеріальні засоби, які мають антипсевдомонадну та антианаеробну активність**

Антипсевдомонадні препарати	Антианаеробні препарати	Препарати, ефективні при аеробній та анаеробній інфекції
Карбоксипеніциліни -тиментин (тикарцилін/клавуланат)	Лінкозаміди - лінкоміцин - кліндаміцин (далацин С)	"Захищені" пеніциліни - тиментин (тикарцилін/клавуланат) - тазоцин (піперацилін/тазобактам)
Уреїдопеніциліни -тазоцин (піперацилін/тазобактам) - мезлоцилін - азлоцилін - піперацилін - апалцилін - сульбеніцилін - карфецилін	Цефалоспорини - цефокситин - цефотетан - цефметазол - моксалактам - цефтизоксим	Карбапенеми - тієнам - меропенем
Цефалоспорини - цефтазидим - цефоперазон - цефепім - цефпіром	"Захищені" бета-лактами - аугментин (амоксицилін/клавуланат) тиментин (тикарцилін/клавуланат) - уназин (ампісульбін) (ампіцилін/сульбактам) - тазоцин (піперацилін/тазобактам) - сульперазон (цефоперазон/сульбактам)	Фторхінолони - моксифлоксацин
Монобактами - азтреонам	Фторхінолони - моксифлоксацин	
Карбапенеми - тієнам (іміпенем/циластатин) - меропенем	Метронідазол	
Фторхінолони - ципрофлоксацин - офлоксацин		

лінкоміцин, кліндаміцин, амоксицилін/клавуланат тощо. При госпітальній абсцедуючій пневмонії лінкозаміди обов'язково поєдну-

ють з цефалоспоринами і фторхінолонами, а амоксицилін/клавуланат – з аміноглікозидами. Можна використовувати комбінації тикарциліну/клавуланату або піперациліну/тазобактаму з аміноглікозидами. У режимі монотерапії у такій ситуації можуть бути застосовані лише карбапенеми (іміпенем/циластатин, меропенем).

Найчастіші помилки, які допускають при лікуванні нозокоміальної пневмонії, представлено у таблиці 56.

Таблиця 56. **Найчастіші помилки, які допускають при лікуванні хворих на госпітальну пневмонію**

Призначення	Коментар
Ампіцилін	Стійкість до нього стафілококів та більшості грамнегативних бактерій
Ампіцилін/оксацилін	Нераціональна комбінована форма антибіотиків (дози кожного препарату суттєво нижчі, ніж терапевтичні); стійкість більшості грамнегативних бактерій
Монотерапія гентаміцином, нетилміцином, тобраміцином	Концентрації у бронхолегеневій тканині менші значень МІК збудників; відсутність активності щодо пневмококів; зростання резистентності ентеробактерій
Карбеніцилін	Резистентність більшості штамів синьогнійної палички; слабка активність щодо ентеробактерій; резистентність стафілококів
Оксацилін	Не активний відносно грамнегативних бактерій
Ц І покоління: цефазолін, цефалексин	Резистентність більшості грамнегативних бактерій
Неадекватне дозування при парентеральному введенні:	
цефотаксиму	менше 4 г/добу
цефоперазону	менше 4 г/добу
цефтазидиму	менше 3 г/добу
цефтріаксону	менше 2 г/добу
ципрофлоксацину	менше 600 мг/добу
Антибіотики + ністатин	В імунокомпетентних пацієнтів ризик розвитку грибкової інфекції на тлі антибіотикотерапії не збільшений; не попереджується кандидоз слизової оболонки рота та статевих органів

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ

У дитячій практиці спектр етіологічних факторів пневмонії також має певні особливості, залежно від віку хворого, часу і місця розвитку захворювання, й може істотно відрізнятися у різних груп пацієнтів (табл. 57).

Таблиця 57. **Етіологія пневмоній різного походження у дітей** (В.К.Таточенко, Л.К. Катосова, 1999)

Позалікарняна	Госпітальна	Перинатальна	При імунодефіциті
S. pneumoniae H. influenzae M. catarrhalis Staphylococcus spp. Streptococcus spp. Mycoplasma spp. C. pneumoniae Legionella spp. Віруси	Staphylococcus spp. H. influenzae E. coli M. catarrhalis Pseudomonas spp. Proteus spp. Serratia spp.	C. trachomatis Пневмоцисти U. urealyticum Цитомегаловіруси M. catarrhalis Віруси	Всі бактерії і коки Пневмоцисти Цитомегаловіруси Гриби Мікобактерії

При **позалікарняних** бактеріальних пневмоніях найчастіше зустрічається S. pneumoniae (84-94 %). Ріст захворюваності на пневмококові пневмонії спостерігається в кінці першого року життя, що співпадає з істотним зниженням в організмі дитини титрів антипневмококових антитіл, які вона отримує трансплацентарно від матері. Максимальний рівень захворюваності на пневмококову пневмонію реєструється на 1-3-му роках життя. Такі процеси можуть мати тяжкий перебіг і ускладнюватись деструкцією легеневої тканини, що зв'язано з високою вірулентністю деяких серотипів S. pneumoniae (3, 5, 9) і з відсутністю у дитини до захворювання типоспецифічних антитіл.

У немовлят позалікарняні пневмонії зустрічаються рідко. У цих випадках, як правило, вони зв'язані з інфікуванням внаслідок контакту із хворою людиною і досить часто асоціюються з респіраторними вірусами. Останні, очевидно, полегшують "прорив" трансплацентарного імунітету. У першому півріччі життя близько 50 % пневмоній мають внутрішньолікарняне походження, у

віці 7-12 місяців – 25 %. У 25 % випадків вони зв'язані з аспірацією їжі за рахунок дисфагії і рефлюксу. У 7-10 % випадків така пневмонія є першим проявом системного захворювання – муковісцидозу або первинного імунодефіциту. У віці 0-6 міс. найчастіше зустрічаються хламідійні пневмонії (18 %) як результат інфікування у перинатальному періоді.

У дошкільному і, особливо, у шкільному віці зростає роль мікоплазм як збудників пневмонії. Клінічна картина таких процесів досить чітко окреслена, на рентгенограмі спостерігається негомогенність легеневої інфільтрації. У підлітків зрідка процес викликається Chlamydia pneumoniae і поєднується із тонзилофарингітом і шийним негнійним лімфаденітом.

У дітей, старших 1 року, надзвичайно рідко збудниками позалікарняної пневмонії бувають стафілокок і гемолітичний стрептокок. В останньому випадку процес характеризується множинністю легеневих вогнищ (внаслідок лімфогенного розповсюдження збудника із зіву), які схильні до деструкції. Анаеробна етіологія пневмоній у дітей зустрічається у виняткових випадках.

Внутрішньолікарняні пневмонії в дітей спричинені або госпітальними штамами збудників, які високорезистентні до антибіотиків (Klebsiella spp., Preudomonas spp., Proteus spp.) або ж флорою даного хворого. В останньому випадку важливим фактором ризику виникнення тяжкої форми захворювання є попереднє лікування антибіотиками (сприяють елімінації нормальної мікрофлори респіраторного тракту і заміні її на резистентну флору). Як правило, стійкість збудників відповідає тому антибактеріальному лікуванню, яке проводилося до розвитку пневмонії.

Спектр збудників, які викликають запалення легень у хворих на імунодефіцит, не відрізняється від такого в імунокомпетентних осіб, але процес має тяжчий перебіг, схильність до рецидивування, особливо при пригніченні гуморальної ланки імунітету. Для клітинних форм імунодефіцитів характерні пневмоцистні пневмонії, грибкові та мікобактеріальні (m. tuberculosis і m. avium).

Вибір стартового препарату для емпіричної терапії позалікарняної пневмонії в дітей грунтується на ймовірній її етіології (табл. 58). При цьому починаючи з другого півріччя життя, для лікування неус-

Таблиця 58. **Емпірична терапія позалікарняної пневмонії у дітей** (В.К.Таточенко, Л.К.Катосова, 1999; зі змінами)

Вік хворого, форма захворювання	Етіологія	Засіб вибору	Альтернативне лікування
1-6 міс; фебрильна, з інфільтративною тінню	Staphylococcus spp., E. coli, інша грамнегативна флора	Ампіокс або ампіцилін у комбінації з цефалоспорином I покоління	Цефалоспорин I покоління + гентаміцин
1-6 міс; афебрильна, на рентгенограмі легень – дифузний процес	Chlamydia trachomatis, рідше – пневмоцисти, уреаплазма	Еритроміцин, макроліди II покоління (рокситроміцин, йозаміцин), азитроміцин	Ко-тримоксазол
6 міс. – 4 роки, неускладнена, гомогенна тінь на рентгенограмі	Пневмокок, рідше – гемофільна паличка, рідко-стрептокок	Всередину пеніциліни (феноксиметилпеніцилін, амоксицилін), макроліди, цефалоспорини II покоління	Внутрішньом'язово пеніциліни, всередину – амоксиклав, цефалоспорини II-III поколінь (цефуроксим аксетил, цефподоксим)
4-15 років, неускладнена, гомогенна тінь на рентгенограмі	Пневмокок	Всередину пеніциліни, макроліди, цефалоспорини I покоління	Внутрішньом'язово, внутрішньовенно пеніциліни, лінкоміцин, левоміцетин
4-15 років, неускладнена, негомогенна тінь на рентгенограмі	Мікоплазма, Chlamydia pneumoniae	Всередину макроліди	Внутрішньом'язово лінкоміцин
6 міс. – 15 років, ускладнена плевритом або деструкцією	Пневмокок, рідко – гемофільна паличка типу b, стрептокок	Внутрішньом'язово пеніциліни, левоміцетин, лінкоміцин	Цефалоспорини I покоління + гентаміцин

Примітка. Пневмококи чутливі до пеніцилінів, макролідів, лінкоміцину, рифампіцину, цефалоспоринів I-II поколінь, не чутливі до аміноглікозидів та ко-тримоксазолу. Чутливість H. influenzae висока до "захищених" пеніцилінів, кларитроміцину, рокситроміцину, азитроміцину, доксицикліну, аміноглікозидів, цефалоспоринів II-III поколінь, рифампіцину; низька – до лінкоміцину, оксациліну.

кладненої пневмонії можна використовувати антибактеріальні препарати для приймання всередину, які у 85-100 % випадків високоефективні. Можливий перехід на їх призначення після початкового проведення декількох ін'єкцій і стабілізації стану хворого (ступенева терапія). Показані оральні пеніциліни (пеніцилін V, ампіцилін, оксацилін), цефалоспорини (цефалексин, цефуроксим аксетил), макроліди (еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин). У більшості випадків препаратами вибору залишаються пеніциліни. Макроліди ефективні відносно грампозитивної і грамнегативної мікробної флори, мікоплазм і хламідій. Застосування в дітей оральних цефалоспоринів I покоління, які не мають істотних переваг у дії на мікрофлору, порівняно з пеніцилінами, обумовлено зручністю їх застосування та доступною вартістю. Однак слід враховувати, що вони не діють на H. influenzae, мікоплазми і хламідії. При підозрі на гемофільну інфекцію доцільно використовувати цефалоспорини II-III генерації.

При внутрішньолікарняній пневмонії у педіатричній практиці важливим фактором, який враховують, обираючи стартовий препарат для її емпіричної терапії, є антибактеріальне лікування, яке проводилось до початку захворювання (табл. 59). При цьому виходять з того, що збудник, який викликав пневмонію, є резистентним до антибіотиків, якими попередньо лікували хворого.

Найчастіше як стартову комбінацію анибактеріальних препаратів використовують аміноглікозиди з пеніцилінами або цефалоспоринами. Уреїдопеніциліни (азоцилін, мезлоцилін, піперацилін, тикарцилін) ефективні при процесах, спричинених внутрішньолікарняними грамнегативними полірезистентними штамами, зокрема псевдомонадами. З іншого боку, при кокових інфекціях ці препарати не є засобами вибору. Застосування рифампіцину, зважаючи на швидке виникнення резистентності бактерій до цього препарату, обмежується процесами, які викликані стійкими до інших засобів стафілококами, пневмококами і гемофільною паличкою.

Фторхінолони у дітей показані у виняткових випадках (негативний вплив на хрящову тканину!) – при найважчих інфекціях, зокрема псевдомонадної етіології, у хворих на муковісцидоз. У цих випадках використовують фторхінолони першого покоління, зокрема ципрофлоксацин, чи другого покоління – лево- або моксифлоксацин.

Таблиця 59. **Вибір стартового антибіотика при внутрішньолікарняній пневмонії у дітей** (В.К.Таточенко, Л.К.Катосова, 1999)

Антибактеріальна терапія до виникнення пневмонії	Найбільш ймовірний збудник	Препарати
Не проводилась	Пневмококи, мікоплазми	Бензилпеніцилін, ампіцилін внутрішньом'язово або макролід
Бензилпеніцилін, ампіцилін	Стафілококи, мікоплазми	Оксацилін, лінкоміцин, цефалоспорини I покоління, макролід
Цефалоспорини I покоління, оксацилін, лінкоміцин	E. coli, інші грамнегативні мікроорганізми, полірезистентні стафілококи	Гентаміцин або інший аміноглікозид, цефалоспорини II-III покоління, ванкоміцин
Гентаміцин, інші аміноглікозиди	Пневмококи або грамнегативна флора, полірезистентні стафілококи	Бензилпеніцилін, ампіцилін, за відсутності ефекту уреїдопеніциліни, рифампіцин, ванкоміцин, аміноглікозиди у великих дозах
Аміноглікозиди + цефалоспорини II-III поколінь	Резистентна грамнегативна флора, полірезистентні стафілококи	Азтреонам, іміпенем, меропенем, уреїдопеніциліни, рифампіцин, ванкоміцин, аміноглікозиди у великих дозах *

Примітка. * – гентаміцин до 3-5 мг/кг/добу або амікацин 7,5-15 мг/кг/добу.

Тривалість антибактеріального лікування пневмонії у дітей може істотно коливатись залежно від тяжкості процесу і обраного препарату, але повинна бути достатньою для пригнічення збудника та його нейтралізації імунологічними механізмами. Після зникнення гострих проявів процесу антибактеріальна терапія повинна продовжуватись не менше 2 днів. Як правило, неускладнену пневмонію лікують 4-6 днів, ускладнену – 8-13 днів. Всі препарати необхідно застосовувати у великих дозах. Враховуючи, що пеніциліни мають бактерицидну дію відносно кокової флори, їх достатньо вводити у дозі 100-150 ОД/кг/добу. Разом з

тим, пеніциліни не мають постантибіотичного ефекту та є часозалежними антибіотиками, тому для пролонгування дії їх доцільно вводити внутрішньовенно краплинно. Аміноглікозиди при застосуванні у великих дозах проявляють бактерицидну дію. Крім того, вони мають тривалий постантибіотичний ефект, що дає можливість застосовувати їх 1-2 рази на добу.

АНТИМІКРОБНЕ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНИХ ІНТРААБДОМІНАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ ТА АБДОМІНАЛЬНОГО СЕПСИСУ

Однією з найскладніших проблем ургентної хірургії та інтенсивної терапії залишається лікування гнійно-запальних процесів органів черевної порожнини та їх ускладнень (інфіковані форми панкреонекрозів, перфорації шлунково-кишкового тракту, травматичні ушкодження органів живота, перитоніти різної етіології). Летальність у цих випадках коливається у межах 20-70 %. Порятунок таких хворих, у першу чергу, залежить від своєчасної діагностики і ефективного хірургічного втручання. Адекватна ж антибіотикотерапія, яка доповнює хірургічне лікування, здатна попередити генералізацію інфекції, розвиток післяопераційних ускладнень і фатальної поліорганної недостатності.

Найчастішою формою ускладненої інтраабдомінальної інфекції є перитоніт. Залежно від етіології розрізняють первинну, вторинну та третинну його форми. При первинному перитоніті, який зустрічається рідко (близько 1 % всіх випадків перитоніту), інфікування очеревини з екстраперитонеального джерела відбувається гематогенним шляхом. Виникає, як правило, на грунті тяжкого захворювання, наприклад цирозу печінки, хронічної ниркової недостатності та ін. Його збудниками найчастіше бувають менінгококи, пневмококи, гонококи, стафілококи, ентеробактерії і стрептококи, рідше – анаероби. Часто встановити причинний мікроорганізм не вдається. Причиною вторинного перитоніту, який зустрічається найчастіше (80-90 %), у 80 % випадків є деструктивні ураження органів черевної порожнини, у переважній більшості ситуацій – червоподібного відро-

стка, у решті випадків він розвивається після різних абдомінальних втручань. Викликає вторинний перитоніт доволі обмежений спектр мікроорганізмів, які є представниками позалікарняних штамів і мають достатню чутливість до основних антибактеріальних засобів. Третинний ("поворотний") перитоніт, при якому відсутнє маніфестуюче вогнище інфекції, має рецидивуючий, персистуючий перебіг, розвивається у хворих, які знаходяться у критичному стані і в яких пошкоджені механізми місцевого та системного імунітету. Основною причиною цієї форми перитоніту є інфікування мультирезистентними штамами стафілококів, ентерококів, ентеробактерій, псевдомонад або грибами родини Candida, що характерно для нозокоміальної інфекції. Основна відмінність між вторинним і третинним перитонітом полягає у тому, що вторинний перитоніт є захисною реакцією організму, зокрема очеревинної ділянки, на деструктивний процес та інфекційний агент у ділянці черевної порожнини. Третинний перитоніт є проявом нездатності захисних сил організму на системному і місцевому рівні дати адекватну відповідь на інфекційний процес, який розвиивається. Ефективна антибактеріальна терапія третинного перитоніту є надзвичайно складною.

Для інтраабдомінальної інфекції характерний полімікробний характер, який включає велику кількість аеробних та анаеробних грамнегативних та грампозитивних бактерій (табл. 60).

Основними збудниками інфекційних ускладнень у хірургічних хворих є грамнегативні бактерії, основне місце серед яких посідають представники родини Enterobacteriaceae (E. coli, Proteus spp., Klebsiella-Enterobacter-Serratia), псевдомонади та неспороутворювальні анаероби, особливо бактероїди. У загальній структурі інтраабдомінальних інфекцій грампозитивні мікроорганізми складають одну третю частину. При інтраабдомінальних абсцесах різної локалізації встановлено переважання анаеробних мікроорганізмів (бактероїдів, фузобактерій, пептококів, клостридій) у поєднанні з аеробами. При інтраабдомінальних інфекційних ускладненнях, які розвиваються після операції або під час перебування хворого у стаціонарі, найголовнішу роль відіграють госпітальні штами збудників: MRCNS, ентерококи, ентеробактери, ацинетобактери та псевдомонади, які стійкі до більшості антибактеріальних засобів.

Таблиця 60. **Якісний склад мікроорганізмів, виділених у хворих на перитоніт **** (Ю.М.Гаин и соавт., 1998)

Аероби	Анаероби
* E. coli – 32,7 * Proteus – 10,9 * Serratia – 0,9 * Enterobacter – 1,4 * Edwardziella – 0,6 * Hafnia – 0,9 * Klebsiella – 4,7 Staphylococcus – 12,3 Streptococcus – 6,2 Enterococcus –11,9 P. aeruginosa – 8,0 Acinetobacter – 2,8 Інші – 1,5	Bacteroides – 69,2 Eubacterium – 6,6 Fusobacterium – 4,4 Veilonella – 3,3 Peptococcus –5,5 Peptostreptococcus –4,4 Clostridium – 6,6

Примітки: * – мікроорганізм належить до родини Enterobacteriaceae (57,4 % від усіх аеробних мікробів); ** – процентне співвідношення до всіх мікроорганізмів своєї групи (аеробів чи анаеробів).

Залежно від причини перитоніту спектр збудників інфекції може істотно відрізнятися (табл. 61).

Основним патогенетичним заходом лікування перитоніту є хірургічне втручання. Після адекватної хірургічної санації інфекційного вогнища на перше місце за своїм значенням виходить антибіотикотерапія.

У завдання антимікробної терапії у комплексному лікуванні хворих з ускладненою інтраабдомінальною хірургічною інфекцією входить, насамперед, попередження генералізації, персистенції та рецидиву інфекційного процесу на поверхні очеревини або в позаочеревинному просторі. Хоча вирішальне значення має адекватне хірургічне втручання, невдала антибактеріальна терапія може призвести до серйозних негативних наслідків. Як і в лікуванні інших септичних станів, терапія абдомінальної інфекції та абдомінального сепсису на першому етапі, після забору матеріалу для мікробіологічного дослідження і до отримання його результатів, носить емпіричний характер. При цьому враховують етіологію, локалізацію та тривалість патологічного процесу, наявність у хво-

Таблиця 61. **Якісний склад виявленої мікрофлори залежно від причини перитоніту** (Ю.М. Гаин и соавт., 1998)

Захворювання, яке викликало перитоніт	Процент виявлення мікроорганізмів						
	ентеробактерії	стафілококи	стрептококи	ентерококи	синьогнійні палички	інші аероби	анаероби
Кишечна непрохідність	77	18	6	18	6	6	65
Апендицит	91	17	11	11	12	11	64
Травми живота	71	29	14	14	0	0	85
Перфоративна виразка шлунка і дванадцятипалої кишки	46	15	23	46	0	0	39
Холецистит	82	0	9	9	0	9	64
Панкреатит	100	0	0	0	0	0	50
Генітальний пельвіоперитоніт	75	12	0	12	12	25	63
Післяопераційний перитоніт	100	10	0	20	40	0	70

рого факторів ризику, супровідних захворювань, ступеня поліорганної дисфункції, мікробіологічну характеристику даного хірургічного відділення та клініки в цілому. Беруть до уваги також інформацію про чутливість збудників до антибіотиків (табл. 62, 63).

Емпірична антибактеріальна терапія здійснюється з урахуванням полімікробної етіології інтраабдомінальної інфекції, в тому числі наявності E.coli, інших ентеробактерій та анаеробів, насамперед Bacteroides fragilis. При тяжкому стані хворого, нозокоміальному інфікуванні використовують монотерапію карбапенемами (іміпенем, меропенем), цефалоспоринами IV покоління (цефпіром, цефепім), "захищеними" антисиньогнійними ізоксазолілпеніцилінами (піперацилін/тазобактам, тикарцилін/клавуланат) або комбінацією одного з цих засобів з антианаеробним препаратом.

В останнє десятиліття частота виявлення госпітальних штамів збудників абдомінальних інфекційних ускладнень, які розвиваються у післяопераційному періоді, значно зросла. Це коагулазонегативні стафілококи, ацинетобактери, цитробактери, ентеробактери, псевдомонади, які характеризуються множинною резистен-

Таблиця 62. **Порівняльна характеристика чутливості аеробної і анаеробної мікрофлори, яка виділена у хворих на перитоніт, до антибактеріальних препаратів** (Ю.М. Гаин и соавт., 1998)

Препарати	Процент чутливих мікроорганізмів	
	аероби	анаероби
Пеніцилін	15,6 (42,4)	8,8 (37,5)
Ампіцилін	33,7 (8,5)	26,4 (8,3)
Амоксиклав	54,98 (10,4)	81,3 (5,4)
Карбеніцилін	25,6 (5,6)	9,9 (0,0
Ц I	32,2 (29,4)	20,9 (21,1)
Ц II	47,4 (11,0)	51,7 (0)
Ц III	54,98 (6,0)	57,1 (1,9)
Тієнам	83,4 (3,98)	92,3 (1,2)
Меропенем	97 (2,7)	97 (1,8)
Стрептоміцин	12,3 (30,8)	0
Канаміцин	25,1 (35,9)	0
Тобраміцин	31,8 (20,9)	0
Амікацин	55,9(10,2)	0
Гентаміцин	47,9 (24,8)	1,1 (100)
Левоміцетин	37,4 (24,1)	64,8 (16,9)
Тетрацикліни	25,1 (7,6)	1,1 (0)
Еритроміцин	15,2 (21,9)	23,3 (52,2)
Лінкоміцин	19,4 (26,8)	63,7 (31,0)
Кліндаміцин	24,7 (7,7)	89,0 (6,2)
Нітрофурантоін	7,1 (13,3)	0
Ко-тримоксазол	24,7 (7,7)	0
Рифампіцин	39,3 (15,7)	21,9 (10,0)
Ванкоміцин	37,9 (15,0)	8,8 (0)
Метронідазол	0	85,7 (6,4)
Азактам (азтреонам)	63,0 (3,0)	1,1 (0)
Ципрофлоксацин	60,7 (3,9)	0
Ристоміцин	17,5 (8,1)	0

Примітка. У дужках наведено процент мікроорганізмів, які мають незначну чутливість.

тністю до антибактеріальних препаратів. Для спрямованого (за результатами антибіотикограми) лікування інфекцій, спричинених цими мікроорганізмами, використовують:

Таблиця 63. **Чутливість до антибіотиків штамів анаеробних мікроорганізмів, які виділено з клінічного матеріалу у 2001 р.** (С.В. Бирюкова, В.Ф. Дьяченко, З.Г. Старобинец и др., 2002)

Антибіотики	Кількість чутливих штамів (%)			
	Bacteroides spp., Prevotella spp.	Fusobacterium spp.	Анаеробні коки	C. perfringens
Бензилпеніцилін	9,1	67,1	88,3	88,4
Напівсинтетичні пеніциліни	10,6	70,7	80,1	89,2
Цефалоспорини I-II покоління	3,1	31,4	81,4	78,1
Аміноглікозиди	0	0	1,1	0
Макроліди	59,2	72,4	89,2	78,9
Хлорамфенікол	80,4	67,7	89,1	36,7
Тетрациклін	22,8	37,4	27,9	46,4
Рифампіцин	92,7	47,8	66,1	85,6
Лінкоміцин	33,4	39,5	78,9	25,2
Метронідазол	98,7	97,4	77,9	94,1

1. При виділенні MRS і MRCNS (метицилінорезистентних золотистих і коагулазонегативних стафілококів) – ванкоміцин, тейкопланін, рифампіцин, фузидієву кислоту.

2. P. aeruginosa – карбапенеми (іміпенем/циластатин, меропенем), піперацилін/тазобактам, тикарцилін/клавуланат, сульперазон (цефоперазон/сульбактам), цефтазидим + тобраміцин (нетилміцин, амікацин).

3. Ентерококів – ванкоміцин, тейкопланін, ампіцилін + аміноглікозиди (при збереженій до них чутливості).

4. Acinetobacter spp. – карбапенеми, ампіцилін/сульбактам, амікацин.

5. Flavobacterium spp. – ванкоміцин.

6. Stenotrophomonas maltophilia – ко-тримоксазол, тикарцилін/клавуланат.

Враховуючи велику роль у розвитку третинного перитоніту грамнегативних мікроорганізмів, особливо P. aeruginosa, коагулазонегативних стафілококів і ентерококів з множинною резистентністю до більшості антибіотиків, найбільш ефективною схе-

мою його лікування вважають комбінацію меропенему (по 1,0 г 3 рази на добу) з ванкоміцином (по 1,0 г 2 рази на добу). Терапія триває 14-21 день.

Комбінована антибіотикотерапія інтраабдомінальної інфекції показана у таких випадках: при полімікробній етіології процесу, при поширеному перитоніті будь-якої етіології, при тяжкому сепсисі та септичному шоку, при наявності у хірургічного хворого імунодефіциту, при виділенні резистентних збудників, при появі вторинних екстраабдомінальних вогнищ інфекції, які зв'язані з нозокоміальним інфікуванням. У багатьох випадках традиційно використовують комбінацію аміноглікозиду з бета-лактамним антибіотиком, який має антианаеробну активність, або з лінкозамідами: 1) аміноглікозид + піперацилін (або азлоцилін) + метронідазол; 2) аміноглікозид + цефалоспорин I (II, III) покоління + метронідазол; 3) аміноглікозид + кліндаміцин; 4) азтреонам + кліндаміцин; 5) азтреонам + кліндаміцин + Ц III; 6) азтреонам + кліндаміцин + метронідазол. Ефективними також є комбінації, які, замість азтреонаму, включають ципрофлаксацин.

Особливості антибактеріальної терапії окремих форм абдомінального сепсису залежно від етіології та локалізації процесу показано у таблиці 64.

Другим етапом лікування ускладненої інтраабдомінальної інфекції є терапія за результатами антибіотикограми. Слід враховувати, що

Таблиця 64. **Антибактеріальна терапія окремих форм абдомінального сепсису** (Б.Р.Гельфанд и соавт., 2000)

Первинний перитоніт
Препарати вибору
Ц II + аміноглікозиди. При виділенні грибів родини Candida – флуконазол або амфотерицин В
Альтернативні засоби
Аміноглікозиди + ванкоміцин
Аміноглікозиди + Ц III
Меропенем або іміпенем
Піперацилін/тазобактам + аміноглікозиди (амікацин, нетилміцин)
Цефепім + метронідазол

Продовження табл. 64.

Вторинний перитоніт внаслідок деструкції органів черевної порожнини (крім післяопераційного)
Препарати вибору
Аміноглікозид+ напівсинтетичний пеніцилін + метронідазол
Аміноглікозид + кліндаміцин
Ц III + метронідазол
Цефепім + метронідазол
Піперацилін/тазобактам
Карбапенеми (меропенем або іміпенем)
Фторхінолони + метронідазол
Тикарцилін/клавуланат
Інфіковані форми панкреонекрозу і панкреатогенний перитоніт
Препарати вибору
Карбапенеми (меропенем або іміпенем)
Цефепім (Ц IV) + метронідазол
Альтернативні препарати
Фторхінолони + метронідазол
Тикарцилін/клавуланат
Післяопераційний перитоніт
Препарати вибору
Карбапенеми (меропенем або іміпенем)
Цефепім + метронідазол
Піперацилін/тазобактам + аміноглікозид
Тикарцилін/клавуланат + метронідазол
Третинний перитоніт
Препарати вибору
Карбапенеми (меропенем або іміпенем)
Фторхінолони + аміноглікозид + метронідазол
Цефепім + метронідазол

важливою проблемою є полімікробний характер інтраабдомінальної інфекції, що не завжди виявляється при мікробіологічному дослідженні. За необхідності першу корекцію терапії здійснюють через 36-48 год на основі результатів антибіотикограми, другу – через 72-96 год на основі даних повного бактеріологічного обстеження.

Основний спосіб введення антибіотиків – внутрішньовенний, особливо при тяжкому стані хворого, коли значно погіршується їх всмоктування з м'язів.

Щодо питання ефективності та доцільності внутрішньоочеревинного введення антибіотиків або зрошення ними черевної порожнини, існує розбіжність у поглядах між різними авторами. Деякі пропонують місцеве використання антибіотиків на всіх етапах операції та у післяопераційному періоді. При цьому, поруч з усуненням джерела перитоніту, блокадою рефлексогенних зон, декомпресією кишечника, внутрішньоочеревинно або під час блокади вводять антибіотики (зокрема, азтреонам з кліндаміцином або левоміцетин з ампіциліном і метронідазолом). Під час оперативного втручання необхідно уникати або застосовувати з обережністю аміноглікозиди та лінкозаміди, які можуть потенціювати дію міорелаксантів. Вони показані лише тим пацієнтам, в яких у післяопераційному періоді продовжується штучна вентиляція легень. Не можна використовувати для монотерапії аміноглікозиди, які не впливають на анаеробну мікрофлору, тому що це може спричинити посилення розмноження анаеробів і прогресування запального процесу в черевній порожнині. При поліорганній недостатності і при патології нирок протипоказана комбінація аміноглікозидів з цефалоспоринами (зростання небезпеки нефротоксичної дії).

У післяопераційному періоді пропонуються такі схеми антимікробного лікування:

1. Внутрішньоочеревинне введення кожних 8 год левоміцетину (0,5 г) з гентаміцином (0,08 г) та метронідазолом (0,5 г) на розчині фурациліну або хлоргексидину. Ефективність лікування зростає, якщо цю схему поєднувати з внутрішньовенним введенням цефалоспоринів або аугментину. Замість гентаміцину у вказану схему можна включати амікацин (0,5 г), азтреонам (1,0 г), ципрофлоксацин (0,5 г).

2. Внутрішньоочеревинне введення кожних 8 год гентаміцину (0,08 г) з кліндаміцином (0,06 г) на розчині фурациліну або хлоргексидину. Замість гентаміцину можна використати азтреонам (1,0 г), ципрофлоксацин (0,5 г) або амікацин (0,5 г). Ефективність лікування зростає, якщо вищевказані препарати поєднувати з Ц III або аугментином та метронідазолом.

Можна варіювати шляхи введення антибіотиків: гентаміцин з кліндаміцином – внутрішньоочеревинно, а цефалоспорини (або амоксиклав) з метронідазолом – внутрішньовенно.

З іншого боку, деякі автори ставлять під сумнів ефективність місцевого внутрішньоочеревинного введення антибіотиків або зрошення ними черевної порожнини. Вони вважають, що при такому способі введення антибіотиків у черевній порожнині не створюється їх достатня бактерицидна концентрація, але може спостерігатися проникнення препаратів у системний кровообіг, що зв'язано з небезпечністю додаткового ушкодження органів при застосуванні токсичних антибіотиків (особливо аміноглікозидів I покоління).

Селективну деконтамінацію шлунково-кишкового тракту при абдомінальному сепсисі слід проводити в поєднанні з системною АБТ у таких випадках:

1. Поширений перитоніт будь-якої етіології.
2. Множинні абсцеси черевної порожнини.
3. Профілактика гнійно-септичних ускладнень при панкреонекрозі.
4. Комплексне лікування інфікованого панкреонекрозу, панкреатогенного абсцесу та перитоніту.
5. Кишечна непрохідність різної етіології.
6. Тяжкий сепсис та поліорганна недостатність при ускладненій інтраабдомінальній інфекції будь-якої етіології.

У всіх випадках панкреатогенного та післяопераційного перитоніту, інфекційних ускладнень панкреонекрозу, третинного перитоніту схеми селективної деконтамінації кишечника повинні включати флуконазол (або амфотерицин В).

Про ефективність антибактеріальної терапії при інтраабдомінальній інфекції остаточний висновок можна робити при повному зникненні всієї симптоматики патологічного процесу. Збереження на фоні раціональної АБТ системної запальної реакції повинно спонукати клініциста, насамперед, до наполегливого пошуку вогнища інфекції, а не до зміни антибіотиків (хоча і такий варіант лікувальної тактики відкидати не треба). При тяжкому сепсисі, наявності одночасно декількох джерел інфекції (легені, шлунково-кишковий тракт тощо) стійкий терапевтичний ефект нерідко розвивається лише через 3-4 тижні АБТ. Відсутність істотних змін у більш ранні терміни може свідчити про недостатність хірургічного втручання або/і про неадекватну антибактеріальну терапію.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ СЕПСИСУ

Упродовж декількох останніх десятиліть сепсис залишається однією з найактуальніших проблем медицини. Це, насамперед, зв'язано із тяжкістю цієї патології, що супроводжується високим рівнем смертності пацієнтів навіть у провідних клініках світу, та неухильною тенденцією до її зростання. Лише у країнах Європи щорічно захворює на сепсис понад 500 тис. пацієнтів. Частота тяжкого сепсису у ВІТ становить 5-20 %, в тому числі септичного шоку – до 5 %. Летальність сягає 50 %. Лікування таких хворих потребує значних економічних витрат, які у 6 разів перевищують такі у пацієнтів без інфекційних ускладнень. За західноєвропейськими даними, випадок сепсису потребує в середньому тритижневої госпіталізації хворого у ВІТ і пов'язаних з цим витрат, які оцінюються у 70-90 тис. доларів.

Збудниками сепсису можуть бути бактерії, гриби, найпростіші і віруси. У 95 % випадків спостерігається сепсис бактерійного походження. Етіологічна картина сепсису динамічно змінюється. Якщо у 70-80-х роках XX ст. головну роль відігравала грамнегативна флора, на сьогоднішній день у більшості центрів частота грампозитивного та грамнегативного сепсису є приблизно однаковою. Це зв'язано із зростанням ролі таких збудників, як Staphylococcus spp., Streptococcus spp. та Enterococcus spp. Ріст числа пацієнтів з тим чи іншим ступенем пригнічення антиінфекційного захисту призвів до збільшення частки інфекцій, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, особливо Staphylococcus epidermidis. Спостерігається постійне зростання патології, яка викликана метицилінорезистентними (MRS) та коагулазонегативними (CNS) стафілококами. Зросла частота сепсису, обумовленого неферментуючими грамнегативними бактеріями (Pseudomonas aeruginosa та Acinetobacter spp.) та Klebsiella pneumoniae й Enterobacter cloacae. Підвищення ролі останніх груп мікроорганізмів обумовлено зростанням кількості хворих, які у ВІТ тривалий час знаходяться на штучній вентиляції легень, та широким застосуванням у клініці цефалоспоринів III покоління і гентаміцину. Популярність комбінованого антибактеріального лікування

та впровадження у клініку антибіотиків ультраширокого спектра дії призвели до появи септичних станів, спричинених Enterococcus faecium, Stenotrophomonas maltophilia, Flavobacterium spp., які раніше зустрічалися у виняткових випадках. Нерідко спостерігається сепсис, викликаний грибами Candida, зокрема у хворих з абдомінальною локалізацією вогнища інфекції, загальним тяжким станом, при тривалому перебуванні у ВІТ (понад 21 день), при повному парентеральному харчуванні, терапії глюкокортикостероїдами, після екстракорпоральної детоксикації, якої потребують хворі з тяжкою нирковою недостатністю (гемодіаліз, гемофільтрація).

Доведено існування взаємозв'язку між локалізацією вогнища інфекції та мікрофлорою, яка ініціювала септичний стан (табл. 65).

Одним з можливих, але не обов'язкових проявів сепсису є бактеріємія. Разом з тим, за її відсутності, але при наявності вогнища інфекції, ознак синдрому системної запальної відповіді та органно-системної дисфункції, діагноз сепсису під сумнів не ставиться. Збудники, яких найчастіше виявляють у крові, – Staphylococcus spp., K. pneumoniae та E.coli.

Таблиця 65. **Ймовірна етіологія сепсису залежно від локалізації первинного вогнища інфекції** (В.А.Руднов, 2000)

Локалізація первинного вогнища	Ймовірні мікроорганізми
Ротоглотка	Streptococcus spp., Staphylococcus spp., анаероби
Середостіння	Enterobacteriaceae spp., анаероби
Легені (позалікарняна пневмонія)	S. pneumoniae, Enterobacteriaceae, Legionella spp.
Легені (госпітальна пневмонія поза ВІТ)	Enterobacteriaceae, S. aureus
Легені (госпітальна пневмонія у ВІТ)	P. aeruginosa, Acinetobacter spp., K. pneumoniae, інші Enterobacteriaceae, S. aureus
Черевна порожнина	Enterobacteriaceae spp., Enterococcus spp., Bacteroides spp.
Нирка	Enterobacteriaceae spp. (частіше E. coli)
Шкіра та м'які тканини	S. aureus, Enterobacteriaceae spp.
Матка	Enterobacteriaceae spp., Streptococcus spp., анаероби, Staphylococcus spp.

Принципи антибактеріального лікування сепсису

1. За останні роки значно розширилися уявлення про механізми органних і системних уражень при сепсисі. Тим не менше, антибіотики продовжують відігравати найважливішу роль в його лікуванні. Антибактеріальну терапію необхідно розпочинати негайно після встановлення діагнозу, до отримання результатів антибіотикограми. Таким чином, АБТ буде спочатку емпіричною. Вибір її схеми визначається залежно від локалізації первинного вогнища інфекції (табл. 66), відомих варіантів типової мікрофлори у тому чи іншому випадку (табл. 65), її чутливості до антибіотиків, тяжкості стану хворого та активності його імунного захисту, фармакокінетики антибактеріальних препаратів, можливих побічних ефектів та вартості лікування.

Таблиця 66. **Вибір схеми емпіричної антибіотикотерапії сепсису залежно від локалізації первинного вогнища інфекції**
(В.А. Руднов, 2000)

Локалізація первинного вогнища, місце інфікування, реактивність хворого	Схеми емпіричної АБТ
1	2
Ротоглотка	Амоксицилін/клавуланат + нетилміцин або тобраміцин
Середостіння	Цефотаксим або цефтріаксон + амікацин + метронідазол Ципрофлоксацин або пефлоксацин + метронідазол Іміпенем
Легені (позалікарняна пневмонія) Легені (госпітальна пневмонія поза ВІТ) Легені (госпітальна пневмонія у ВІТ)	Цефотаксим або цефтріаксон + еритроміцин або спіраміцин Цефтазидим або цефепім або ципрофлоксацин + амікацин Цефтазидим або ципрофлоксацин або цефепім + амікацин Іміпенем або меропенем
Черевна порожнина	Амоксицилін/клавуланат + амікацин Піперацилін/тазобактам + амікацин Тикарцилін/клавуланат + амікацин Іміпенем, меропенем Цефепім + метронідазол

Продовження табл. 66

1	2
Нирка	Цефотаксим або ципрофлоксацин + тобраміцин або амікацин Іміпенем, меропенем
Шкіра і м'які тканини	Амоксицилін/клавуланат або піперацилін/тазобактам + нетилміцин
Матка	Амоксицилін/клавуланат + нетилміцин або тобраміцин Цефотаксим + нетилміцин + метронідазол Іміпенем, меропенем
Ангіогенний сепсис (катетер-асоційована інфекція, сепсис у наркоманів)	Оксацилін або цефазолін + нетилміцин Ванкоміцин + рифампіцин
Сепсис у пацієнтів з нейтропенією	Цефтазидим або піперацилін/тазобактам або цефепім + аміноглікозиди

Для емпіричної терапії обирають антибіотик широкого спектра бактерицидного типу дії (бета-лактами, аміноглікозиди, фторхінолони). Антибактеріальна терапія при сепсисі повинна сприяти максимально швидкому і повному звільненню організму від збудника. Це обумовлене значним зниженням активності імунної системи хворого і неможливістю ерадикації залишків штамів збудників цим природним шляхом.

Існує значна кількість спостережень, які свідчать про високу ефективність при тяжкому сепсисі монотерапії карбапенемами (іміпенемом, меропенемом). Вони мають ультраширокий спектр дії, невисокий рівень набутої резистентності мікроорганізмів до них, їх можна застосовувати у хворих при поліорганній дисфункції. Ці антибіотики з успіхом використовують у найбільш тяжких пацієнтів, у тому числі при адбомінальному післяопераційному сепсисі.

При ангіогенному сепсисі на грунті катетеризації центральних вен, коли є високий ризик MRS та CNS, засобами вибору стають поліпептидні антибіотики (ванкоміцин чи тейкопланін). Цефалоспорини III покоління не можуть бути засобами вибору в хворого з нозокоміальним сепсисом, який виник у ВІТ, тому що вони недостатньо ефективні відносно проблемних мікроорганізмів – ентеро-

бактерів, ацинетобактерів та синьогнійної палички. У таких випадках показані карбапенеми, цефалоспорини IV генерації та амікацин.

При наявності поліорганної недостатності з нирковою дисфункцією аміноглікозиди необхідно застосовувати дуже обережно, підбираючи дозу залежно від кліренсу креатиніну. При порушенні функції печінки і згортання крові не треба призначати цефоперазон та антисиньогнійні пеніциліни, які можуть спровокувати розвиток геморагічного синдрому.

2. У пацієнтів з сепсисом антибіотики необхідно вводити внутрішньовенно. Всмоктуваність ліків при внутрішньом'язовому способі введення у таких хворих, особливо при септичному шоку, суттєво знижується внаслідок погіршення периферичного кровообігу, метаболічного ацидозу, зниження м'язового тонусу.

3. Обираючи дозу і кратність введення антибіотика, опираються на відомості про тип його бактерицидної дії, наявність в нього постантибіотичного ефекту та чутливість мікроорганізмів. Зокрема, бактерицидність аміноглікозидів та фторхінолонів суттєво залежить від їх концентрації у тканинах. Тому їх необхідно застосовувати у максимальних для даного пацієнта дозах. Зважаючи на те, що аміноглікозиди мають тривалу постантибіотичну дію, їх можна вводити 1 раз на добу болюсним методом.

Для максимального прояву бактерицидної дії бета-лактамних антибіотиків, оптимальним є підтримання їх концентрації у тканинах на рівні, який перевищує МІК у 2-5 разів. Для цього їх вводять шляхом тривалої внутрішньовенної інфузії. Подальше збільшення концентрації цих засобів не супроводжується зростанням загибелі мікроорганізмів. Ось чому у багатьох ситуаціх застосування максимальних доз бета-лактамів вважається недоцільним. Зокрема, ефективність іміпенему однакова при його застосуванні у середніх (1,5-2 г) та максимальних (3-4 г) добових дозах. Добова доза пеніциліну не повинна перевищувати 20 млн ОД.

Цей принцип не розповсюджується на застосування антисиньогнійних пеніцилінів (ізоксазоліл- та уреїдопеніцилінів) та антибіотики, які використовують для лікування хворих на менінгіт.

4. Після отримання результатів антибіотикограми АБТ може бути скоригована: здійснений перехід на антибіотики вужчого спектра дії, менш токсичні та дешевші. Наприклад, при виявленені метицилліно-

чутливого S. aureus з ванкоміцину можна перейти на оксацилін. При позитивній динаміці клінічних показників та відсутності точних даних про етіологію сепсису в даного хворого АБТ повинна продовжуватись у попередньому обсязі. Продовження комбінованої АБТ або ж перехід на неї доцільно здійснити при ідентифікації MRS, CNS та P. aeruginosa; локалізації вогнища інфекції в ендокарді, черевній порожнині, кістково-суглобовій системі, ЦНС; при наявності бактеріємії та за умови збереження критичного стану пацієнта.

Якщо стан хворого не змінюється або навіть погіршується, за відсутності даних про етіологію сепсису, не раніше ніж через 48-72 год від початку лікування необхідно приймати рішення про зміну схеми АБТ. Перед цим треба оцінити адекватність хірургічної санації вогнища інфекції.

5. Тривалість АБТ сепсису визначається індивідуально. При цьому орієнтуються на зникнення запалення у первинному вогнищі та ознак синдрому системної запальної відповіді, добиваються відновлення функціональної повноцінності уражених органів і систем. При ендокардиті АБТ може продовжуватись 4-6 тижнів.

Окремого розгляду потребує питання про клінічне значення ендотоксиноутворення, яке може бути спровоковане антибіотиками. Цей факт встановлено як в експериментальних, так і в клінічних умовах. Зважаючи на те, що успішне лікування сепсису передбачає не лише елімінацію мікроорганізмів, але й усунення ендотоксемії, спричинений антибіотиками додатковий викид ендотоксину теоретично може відігравати важливу роль у підтриманні системної реакції та розвитку необоротних змін при сепсисі.

Різниця між антибіотиками у здатності індукувати викид ендотоксинів зв'язана з механізмами та швидкістю розвитку їх бактерицидної дії. Зокрема, доведено, що бактерицидний антибіотик, який інгібує синтез клітинної стінки бактерій, проявляє більш значну ендотоксинпродукуючу дію, ніж бактерицидний антибіотик, який пригнічує синтез білка на рівні рибосом. Зокрема, цефтазидим та інші цефалоспорини мають високу спорідненість до ПЗБ-3, що викликає пригнічення роз'єднання бактеріальних клітин після їх поділу. У результаті утворюються довгі нитчасті структури (філаменти), збільшується біомаса і продукція ендотоксину (табл. 67). Іміпенем та інші антибіотики мають спорідненість до

Таблиця. 67. **Особливості фармакодинаміки та спосіб введення антибіотиків при сепсисі** (Б.Р. Гельфанд и соавт., 1999)

Антибіотики	ПАЕ, год	Морфологічні прояви ефекту*	Викид ендотоксину	Ендотоксиннейтралізуюча активність	Оптимальний спосіб введення
Монобактами	≤2	Філаментація	Значний	-	Болюс
Уреїдопеніциліни	≥2	Філаментація	Значний	-	Болюс
Бета-лактами, які мають спорідненість до ПЗБ-3 (цефотаксим, цефуроксим, цефотетан, цефтазидим, цефпіром)	≤2	Філаментація	Значний	-	Болюс
Бета-лактами, які мають спорідненість до ПЗБ-2 та інших ПЗБ (цефтріаксон, цефепім, піперацилін/тазобактам, амоксицилін/клавуланат)	≥2	Філаментація/утворення сферопластів	Слабкий	-	Болюс, тривала інфузія
Карбапенеми	≥2	Утворення сфероїдів (сферопластів)	Слабкий	-	Болюс, тривала інфузія
Фторхінолони	≥2	Утворення форм з короткими нитками	Слабкий	+	Короткочасна інфузія
Аміноглікозиди	≥2	-	Значний	+	Короткочасна інфузія, болюс
Глікопептиди: - ванкоміцин	≥2	Утворення сферопластів	Дуже слабкий	+	Інфузія 500 мг/год
- тейкопланін	≥2	Утворення сферопластів	Дуже слабкий	+	Короткочасна інфузія, болюс

Примітка. * – форма бактеріальної клітини.

ПЗБ-2, що призводить до перетворення бактерій на сферичні клітини (сферопласти), при цьому гальмується руйнування клітинної стінки і виділення ендотоксину (табл. 67).

Якщо для лікування хворих на сепсис використовують антибактеріальні препарати у високих дозах, які швидко проявляють бактерицидну дію, це супроводжується утворенням сферопластів мікробних клітин з наступним їх лізисом. При цьому швидка загибель клітин не спричиняє значне ендотоксиноутворення. При застосуванні антибіотиків у субтерапевтичних дозах відбувається філаментація з утворенням великих полісептальних клітин. Проходить накопичення бактеріальної маси, і лізис клітин супроводжується істотним виділенням ендотоксину. Відповідно, забезпечення високої концентрації препарату визначається таким режимом його дозування, при якому ризик утворення форм мікроорганізмів, які є акумуляторами ендотоксину, максимально зменшується (табл. 67).

Швидку бактерицидну дію (загибель бактерій протягом 1 год) мають карбапенеми та аміноглікозиди. Слабке ендотоксиноутворення спостерігається і при застосуванні цефепіму, цефтріаксону, піперациліну/тазобактаму, амоксициліну/клавуланату, глікопептидів. Антибіотики, що мають повільний бактерицидний ефект (викликають загибель бактерій через 2-4 год), зокрема цефотаксим, монобактами (азтреонам), спричиняють сильний викид ендотоксину. Фторхінолони займають проміжне положення.

Активується вивільнення великої кількості ендотоксину при дії на грамнегативні бактерії комбінацій аміноглікозидів з цефалоспоринами або пеніцилінами. При поєднанні аміноглікозидів і тієнаму не встановлено потенціюючої дії на вивільнення ендотоксину. Дослідження, проведені in vitro при додаванні до культури P. aeruginosa різних антибіотиків, свідчать, що іміпенем викликає виділення ендотоксинів у 10-40 разів менше, ніж цефтазидим.

ПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ В ХІРУРГІЇ

Питання профілактики інфекційних ускладнень у хірургії є важливим, оскільки післяопераційні інфекційні ускладнення (ПІУ) можуть істотно погіршувати результати хірургічного лікування, збільшувати летальність, подовжувати час та збільшувати вартість стаціонарного лікування хворого.

Фактори ризику виникнення ПІУ:

І. Пов'язані із хворим:

- вік понад 60 років;
- гіпотрофія, ожиріння, синдром мальабсорбції;
- супутні інфекційні захворювання (гострі чи хронічні);
- порушення систем протиінфекційного захисту, у тому числі імунної системи, що може спостерігатися при онкозахворюваннях, променевій терапії, лікуванні глюкокортикостероїдами, іншими імунодепресантами;
- алкоголізм, наркоманія, нетипова сексуальна орієнтація;
- супутні захворювання (діабет, хронічний запальний процес, хронічна печінкова або ниркова недостатність, недостатність кровообігу).

ІІ. Передопераційні фактори:

- тривалість передопераційного періоду;
- неправильна підготовка операційного поля, травматичне видалення волосся в ділянці операції;
- обробка шкіри спиртом (96 %) і хлоровмісними антисептиками (хлоргексидином, гібітаном);
- антибіотикотерапія за кілька днів до операції.

ІІІ. Інтраопераційні фактори:

- тривалість втручання;
- ступінь пошкодження анатомічних тканин;
- надмірне застосування електрокоагуляції;
- недостатній гемостаз;
- імплантація інородних матеріалів (лігатури, протези);
- гемотрансфузії (цільної крові);
- порушення стерильності обладнання та інструментів;
- тип пов'язки;

- дренування рани;
- порушення гемодинаміки та газообміну під час операції;
- низький рівень кваліфікації хірурга.

IV. Фактори, що зв'язані із збудниками:

- ступінь бактеріальної контамінації (обсіменіння): екзогенної та ендогенної;
- вірулентність бактерій та синергізм бактерій (наприклад, аероби + анаероби).

Попередження розвитку гнійно-запальних ускладнень у післяопераційному періоді досягається створенням терапевтичних (бактерицидних) концентрацій антибіотика в тканинах, що підлягають бактеріальній контамінації під час операції – від наркозу до закриття рани, – так звана інтраопераційна профілактика, або "антисептика зсередини". Її суть полягає у досягненні ефективних концентрацій антибіотика в операційній зоні під час її мікробного забруднення і підтриманні бактерицидного рівня препарату протягом всієї операції і перших 3-4 год після оперативного втручання. Цей відрізок часу є вирішальним для розмноження та адгезії на клітинах хазяїна мікробів, які потрапили в рану, що є пусковим механізмом для початку інфекційно-запального процесу в рані. Антибіотикопрофілактика, розпочата після закінчення цього періоду, є запізнілою, а її продовження після закінчення операції в більшості випадків є зайвим, тому що профілактична роль антибіотика в основному полягає у зменшенні концентрації бактерій у рані до рівня, недостатнього для трансформації зони бактерійного забруднення в інфекційне вогнище.

У літературі наводяться дані про частоту післяопераційної ранової інфекції залежно від часу першого введення антибіотика. Зокрема, якщо антибіотик вводити більше як за 2 год до початку операції, частота післяопераційної ранової інфекції становить близько 4 %, якщо ж менше як за 2 год – коливається в межах 0,5-0,7 %. Відсоток післяопераційної ранової інфекції також прогресивно зростає із збільшенням часу, який проходить від початку операції до першого введення антибіотика. Так, якщо антибіотик вводять у перші 1-3 год від початку операції, частота післяопераційної ранової інфекції не перевищує 2 %, якщо ж на 8-й і більше години після початку операції – цей показник перевищує 5 %.

Найоптимальніше першу дозу антибіотика вводити внутрішньовенно під час ввідного наркозу (за 10-15 хв до розрізу); якщо операція триває понад 3 год, антибіотик, якщо його період напіввиведення є коротким, вводять повторно. Хірургічні втручання прийнято поділяти на 4 категорії залежно від ризику післяопераційних інфекційних ускладнень:

1. "Чисті" операції – планові операції, які не стосуються ротоглотки, дихальних шляхів, шлунково-кишкового або сечовидільного тракту; сюди належать також ортопедичні операції, мастектомія, струмектомія, оваріо- та(чи) тубектомія (абдомінальна та лапароскопічна), операції з приводу гриж, флебектомія без супутніх трофічних порушень, протезування суглобів, операції на аорті та артеріях кінцівок, операції на серці.

2. "Умовно-чисті" операції: планові операції на ротоглотці, травному тракті, жіночих статевих органах, урологічні та пульмонологічні операції без ознак супутньої інфекції, флебектомія у хворих з трофічними порушеннями, але без трофічних виразок, повторне втручання через "чисту" рану протягом 7 днів, занурювальний остеосинтез при закритих переломах, ургентні та невідкладні операції, які за іншими критеріями належать до групи "чистих" операцій, тупі травми без розриву порожнистих органів.

3. "Забруднені" (контаміновані) операції: оперативні втручання на жовчних і сечостатевих шляхах при наявності інфекції, на шлунково-кишковому тракті при значному ступені його контамінації, операції при порушенні асептики або при наявності запального процесу (але не гнійного), операції при травматичних ушкодженнях, проникаючих пораненнях, які оброблені в межах 4-х год.

4. "Брудні" (інфіковані) операції: операції на інфікованих органах та тканинах при наявності супутньої або попередньої інфекції. Перфорація шлунково-кишкового тракту, уро-прокто-гінекологічні операції, проникаючі поранення і травматичні рани, які оброблені після 4 год, флебектомія у хворих з трофічними виразками, операції при гнійному запаленні на інфікованих тканинах.

Залежно від того, до якої з перелічених груп належить операція, варіює відсоток ризику післяопераційних інфекційних ускладнень та вирішується питання про необхідність інтраопераційної профілактики (табл. 68).

Таблиця 68. **Доцільність проведення інтраопераційної профілактики або терапії інфекції залежно від ризику її розвитку**

Операції	Ризик (%)	Доцільність профілактики
"Чисті"	< 2-5	+/- проводиться профілактика за наявності факторів ризику
"Умовно-чисті"	7-10	Проводиться профілактика
"Забруднені"	12-20	Проводиться профілактика
"Брудні"	30-40	Антибактеріальна терапія

Факторами ризику розвитку гнійно-септичних ускладнень після операції є такі:

1) абдомінальне хірургічне втручання;
2) операції II-III категорій чистоти;
3) операція триває понад 2 год;
4) шоковий стан;
5) переливання крові;
6) ускладнення під час операції;
7) бактеріємія;
8) крововтрата понад 500 мл;
9) наявність трьох і більше супутніх захворювань;
10) імунодепресивний стан у пацієнта.

При наявності у хворого лише одного з перелічених факторів ризику антибіотикопрофілактика не проводиться. Якщо наявні два і більше фактори ризику, вона є абсолютно показаною. До антибіотика, який обирають для профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень, висуваються такі вимоги:

1. Препарат повинен бути високоактивним відносно ймовірних збудників інфекційних ускладнень (повинен мати відповідний антимікробний спектр і мікроорганізми повинні бути до нього достатньо чутливі).

2. Не повинен викликати швидкий розвиток резистентності патогенних мікроорганізмів.

3. Препарат повинен добре проникати в тканини, які є зоною ризику інфікування.

4. Період напіввиведення антибіотика після одноразового введення повинен бути достатнім для підтримання бактерицидної концентрації в крові та тканинах протягом всього періоду операції.

5. Антибіотик повинен мати мінімальну токсичність.

6. Препарат не повинен впливати на фармакокінетику інших засобів, які використовують під час операції, насамперед засобів для наркозу та міорелаксантів.

7. Препарат повинен задовольняти вимогу доступної вартості при високій його ефективності.

Якщо виходити з цих критеріїв, то оптимальними засобами профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень можна вважати цефалоспорини, які проявляють швидку бактерицидну дію, високоефективні відносно флори шкіри, шлунково-кишкового тракту і сечостатевої системи, стабільні відносно бета-лактамаз; їх просто застосовувати і дозувати; активність не знижується при гнійних процесах.

Для профілактики ранової інфекції найчастіше призначають цефалоспорини першої та другої генерації з таких міркувань: 1) препарати Ц III є суттєво дорожчими і використовуються в основному для лікування; 2) вони мають достатній спектр бактерицидної активності проти найбільш розповсюджених збудників післяопераційних ускладнень, насамперед стафілококів; 3) при парентеральному введенні створюють високі концентрації в операційній зоні; 4) мають невисоку токсичність і невелику частоту побічних ефектів; 5) такі Ц II, як цефазолін, цефокситин, цефотетан, цефметазол, цефтизоксим, ефективні проти анаеробів.

Недоліки цефалоспоринів:

1) неефективні при ентерококовій інфекції;

2) погано проникають через ГЕБ (крім цефтазидиму і деяких інших препаратів III покоління);

3) можливе збільшення їх нефротоксичності при комбінації з аміноглікозидами.

При виборі антибіотика для профілактики слід також враховувати такі моменти:

1. Без особливих показань для профілактики не слід застосовувати антибіотики з дуже широким спектром дії, які звичайно використовують для лікування: цефалоспорини III-IV поколінь, карбапенеми, фторхінолони, антипсевдомонадні уреїдопеніциліни (піперацилін, азлоцилін, мезлоцилін).

2. Не можна застосовувати антибіотики бактеріостатичного типу дії (тетрацикліни, левоміцетин, макроліди, фузидин, лінкоміцин), сульфаніламіди.

3. Недоцільно використовувати препарати з коротким періодом напіввиведення (бензилпеніцилін, ампіцилін).

4. Якщо тривалість операції більше ніж вдвічі перевищує період напіввиведення препарату, рекомендується повторне його введення.

5. Не треба використовувати антибіотики, до яких спостерігається висока резистентність мікроорганізмів (пеніцилін, ампіцилін, амоксицилін, гентаміцин).

6. Не слід використовувати токсичні препарати (аміноглікозиди, хлорамфенікол, поліміксини).

7. Необхідно враховувати, що деякі антибіотики можуть впливати на систему згортання крові, підсилюючи кровотечу (цефамандол (Ц II), цефотетан (Ц II), цефоперазон (Ц III), карбеніцилін, тикарцилін, піперацилін, мезло- і азлоцилін).

8. Недоцільно використовувати засоби, до яких швидко розвивається резистентність (карбеніцилін, тикарцилін, піперацилін, мезло- і азлоцилін).

У більшості випадків достатньо однієї дози. Якщо операція триває понад 3 год та якщо наявні вищезгадувані фактори ризику, рекомендується повторне ведення препарату.

Профілактичне застосування антибіотиків задовго до операції або після 48 год у післяопераційному періоді призводить до порушення біоценозу шлунково-кишкового тракту і колонізації верхніх його відділів мікрофлорою товстої кишки з можливим розвитком ендогенної інфекції шляхом переміщення умовно-патогенної флори через лімфатичну систему тонкого кишечника. Крім того, зростає небезпека суперінфекції в оперованих хворих за рахунок селекції антибіотикорезистентних штамів. Тому антибіотик слід вводити хворому у відповідній дозі безпосередньо перед операцією (внутрішньовенно за 15-30 хв або ж внутрішньом'язово за 40-60 хв до операції) з наступними повторними ін'єкціями за показаннями, але не довше 24-48 год.

Необхідно також враховувати дані про мікробіологічний профіль конкретної лікувальної установи (госпітальні штами мікроорганізмів та їх чутливість до антибіотиків).

Деякі схеми інтраопераційної профілактики залежно від зони оперативного втручання наведено нижче.

I. Операції на органах черевної порожнини (шлунок, жовчний міхур, товстий кишечник).

1. Операції на шлунку – 1 доза Ц I (цефазолін – 1-2 г внутрішньовенно) або Ц II (цефуроксим – 1,5 г внутрішньовенно за 30-60 хв до операції; багаторазове введення не має жодних переваг). Антибіотикопрофілактика не показана при селективній проксимальній ваготомії.

2. Холецистектомія (у тому числі лапароскопічна) при хронічному холециститі – 1 доза Ц I (цефазолін – 2 г) або Ц II (цефуроксим – 1,5 г під час ввідного наркозу). Додаткове призначення антианаеробних препаратів не є обов'язковим. При оперативному втручанні з приводу гострого холециститу, холангіту та при механічній жовтяниці рекомендується антибактеріальна терапія.

3. Операції на товстому кишечнику – 1 доза Ц II (цефуроксим – 1,5 г) у комбінації з метронідазолом (500 мг внутрішньовенно) або кліндаміцином (0,6-0,9 г внутрішньовенно) за 15-30 хв до першого операційного розрізу, потім ще двічі через 8 год. У цьому випадку є обов'язковою пероральна деконтамінація кишечника антибіотиками. При хворобі Крона профілактика може бути продовжена у післяопераційному періоді.

4. Апендектомія: а) при неперфоративному апендициті – одна доза Ц II (цефуроксим – 1,5 г або цефокситин – 1-2 г) в комбінації з метронідазолом (500 мг) чи кліндаміцином (0,6-0,9 г); б) перфоративний апендицит (обов'язкова терапія антибіотиками): при локальному гнійному перитоніті за відсутності печінково-ниркової недостатності – цефалоспорин II покоління + метронідазол; при перитоніті дифузному, гнійному, каловому (при наявності печінково-ниркової недостатності або без неї) – цефалоспорини III покоління (цефтріаксон, цефтазидим, цефотаксим, цефоперазон, цефіксим тощо) + метронідазол або карбапенеми (тієнам, меропенем), піперацилін/тазобактам; в) лапароскопічна апендектомія – 1 доза Ц II.

5. Панкреатит – обов'язкова антибіотикотерапія цефалоспорином II або III покоління.

II. Акушерство і гінекологія.

1. Операція кесаревого розтину – одна доза Ц I (рефлін –1-2 г) або Ц II (після перетискання пуповини), або одна доза ампіциліну/сульбактаму (або амоксициліну/клавуланату – 1-2 г), або одна доза уреїдопеніциліну (тикарциліну).

2. Переривання вагітності та інші внутрішньоматкові втручання (діагностичне вишкрібання, гістероскопія) – одна доза Ц I (Ц II) у комбінації з метронідазолом, або одна доза ампіциліну/сульбактаму (амоксициліну/клавуланату – 1-2 г), або одна доза уреїдопеніциліну (тикарциліну).

3. Гістеректомія (вагінальна чи абдомінальна) – одна доза Ц I або Ц II (при вагінальній гістеректомії комбінувати з метронідазолом), або одна доза ампіциліну/сульбактаму (амоксициліну/клавуланату), або одна доза уреїдопеніциліну (тикарциліну).

Орієнтовний перелік та схеми застосування антибіотиків, які використовують для профілактики інфекції в абдомінальній хірургії, подано у таблиці 69.

Таблиця 69. **Орієнтовні схеми антибіотикопрофілактики інфекцій в абдомінальній хірургії** (Б.Р. Гельфанд, 2001)

Тип операції	Збудники	Антибіотики	Схеми введення
1	2	3	4
Гастродуоденальна хірургія	Ентерококи, анаероби	Цефазолін Цефуроксим + метронідазол Амоксицилін/клавуланат	1,0 г в/в, інтраопераційно 1,5 г в/в + 0,5 г в/в 1,2 г в/в
Операції на печінці, жовчевому міхурі	S. aureus, S. faecalis Ентеробактерії, анаероби	Цефазолін Цефуроксим Амоксицилін/клавуланат	1-2 г в/в 1,5 г в/в 1 раз з наступним переходом на лікувальні схеми введення антибіотиків 1,2 г в/в
Проникаюча травма живота	Ентеробактерії, анаероби	Цефокситин, Цефотетан Гентаміцин + кліндаміцин Амоксицилін/клавуланат	2,0 г в/в 2,0 г в/в 1,5 мг/кг в/в, в/м + 0,9 г в/в (без поранення кишечника одноразово, при перфорації – 2-5 днів) 1,2 г в/в

Продовження табл. 69

1	2	3	4
Апендектомія при перфорованому апендициті	Ентеробактерії, анаероби	Цефокситин Цефуроксим + метронідазол Амоксицилін/клавуланат	1,0 г в/в 1,5 г в/в + 1,0 г в/в 1,2 г в/в
Колоректальна хірургія	Анаероби: бактероїди, фузобактерії, клостридії, ентеробактерії	Цефокситин (цефотетан, цефтріаксон) + метронідазол Кліндаміцин + гентаміцин Амоксицилін/клавуланат	2,0 г в/в (1,0 г в/в, 2,0 г в/в) + 1,0 г в/в 0,6-0,9 г в/в + 1,5 мг/кг в/в 1,2 г в/в
Абдомінальна і вагінальна гістеректомія	Ентерококи, ентеробактерії, анаероби: бактероїди, фузобактерії, клостридії	Цефазолін Цефуроксим Цефокситин Амоксицилін/клавуланат	2,0 г в/в 1,5 г в/в 2,0 г в/в 1,2 г в/в
Кесарів розтин (при ризику розриву матки, наявності запальних процесів)	Ентеробактерії, ентерококи, стрептококи групи В, анаероби	Цефазолін Цефуроксим Цефокситин Амоксицилін/клавуланат	2,0 г в/в 1,5 г в/в 2,0 г в/в 1,2 г в/в

IV. Торакальна хірургія: пневмонектомія (без ознак інфекційного запалення) – цефуроксим (3 рази протягом 1 доби; 1,5 г до операції, потім з 8-годинним інтервалом по 750 мг). При наявності бактеріальної інфекції – антибіотикотерапія.

При операціях на грудній порожнині, при ушиванні грижових воріт рекомендують також рефлін (цефазолін 1 г в/в через 8 год) або цефуроксим (1,5 г в/в одноразово).

V. Щелепно-лицева хірургія: одна доза Ц II в комбінації з метронідазолом або 1 доза кліндаміцину.

VI. Защемлена грижа – цефокситин (2 г в/в, потім 1 г кожних 8 год більше 5 днів – з урахуванням клініки) або кліндаміцин (лінкоміцин 600 мг в/в кожних 6 год) + гентаміцин (нетилміцин) (1,5 мг/кг в/в кожних 8 год) більше 5 днів.

VII. Судинна хірургія: флебектомія у хворих з трофічними порушеннями, але без трофічних виразок) – одна доза Ц II. При флебектомії без трофічних порушень і без факторів ризику антибіотикопрофілактика хворим не показана.

VIII. Кардіохірургія: аорто-коронарне шунтування, операції на клапанах серця із штучним кровообігом, інші операції на відкритому серці, імплантація водія ритму, операції на артеріях, у тому числі на черевній аорті, – цефуроксим (3 дози: 1-1,5 г до операції, потім двічі по 0,75 г з 8-годинною перервою). Рекомендується продовжувати профілактику протягом усього періоду перебування хворого у ВІТ.

Антибіотикопрофілактику вважають неефективною за таких умов:

1. Якщо у ділянці первинного операційного розрізу і/або у черевній порожнині виникла післяопераційна інфекція, в тому числі перитоніт. 2. Якщо з'явилась необхідність дренування операційної зони чи черевної порожнини. 3. Якщо протягом 4-тижневого періоду після первинної операції знадобилося застосування антимікробних препаратів, яке важко обгрунтувати іншими причинами.

Антимікробна передопераційна профілактика не попереджує розвиток таких госпітальних інфекцій, як вентилятор-асоційована пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів, катетер-асоційовані інфекції тощо.

Широке застосування передопераційної антимікробної профілактики сприяє селекції резистентних штамів мікроорганізмів і підвищує ймовірність розвитку суперінфекції в оперованих хворих. Ці ускладнення можна мінімізувати, якщо антибіотик застосовувати безпосередньо перед операцією, а не задовго до неї, і не більше 24 годин у післяопераційному періоді (за винятком тих випадків, коли не показане більш тривале його введення).

АНТИБАКТЕРІАЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ЕНДОКАРДИТУ

Інфекційний ендокардит – захворювання, потенційно загрозливе для життя і супроводжується такими тяжкими ускладненнями, як емболізація, недостатність уражених мікроорганізмами клапанів серця, сепсис, серцева недостатність, абсцеси, псевдоаневризми тощо.

Перед початком антибіотикотерапії інфекційного ендокардиту (на 1-й годині обстеження хворого) необхідно тричі взяти гемокультуру. Важливість даної процедури зумовлена поліетіологічністю захворювання і необхідністю його етіотропного лікування, яке включає призначення бактерицидних антибіотиків, які здатні забезпечити повне звільнення від збудника, які застосовують у великих дозах протягом тривалого часу.

Надзвичайне значення для прогнозу захворювання має раннє призначення антибіотиків. При ***гострому*** ендокардиті, який найчастіше викликається S. aureus, воно здійснюється негайно у вигляді емпіричної антибіотикотерапії. Відстрочення їх введення може призвести до швидкого розвитку тяжких ускладнень (шоку, руйнування клапанів серця, септичних метастазів). При ***підгострому*** ендокардиті, який, як правило, спричинений менш вірулентними мікроорганізмами, допускається розпочинати антибактеріальне лікування у межах 24-48 год. За цей проміжок часу є можливість отримати результати мікроскопії мазка, забарвленого за Грамом, провести серологічні дослідження, оцінити попередні дані посіву гемокультури на живильні середовища. Це допомагає зробити антимікробну терапію більш спрямованою.

Основні збудники, які спричиняють інфекційний ендокардит, представлені у таблиці 70.

Основні антимікробні препарати, які використовують для етіотропного лікування інфекційного ендокардиту, представлені у таблиці 71.

Як видно, тривалість терапії інфекційного ендокардиту коливається від 14 до 56 днів, іноді навіть 84 дні (у разі високорезистентної до антибактеріальних препаратів флори). Але навіть такі тривалі термі-

Таблиця 70. **Основні збудники інфекційного ендокардиту** (В.П. Яковлев, С.В. Яковлев, 2003)

Збудник	Частота (%)
Стрептококи, в тому числі:	50
- зеленящі;	30
- групи D	20
Ентерококи: негемолітичні, мікроаерофільні, анаеробні тощо	10
Стафілококи	35
Бактерії групи HACEK (Haemophilus, Actinomyces, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella), псевдомонади, грамнегативні бактерії кишечної групи, пневмококи, гонококи тощо	10
Гриби	5

Таблиця 71. **Етіотропна антибактеріальна терапія інфекційного ендокардиту** (The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2001, зі змінами)

Збудник	Антибактеріальний агент	Добова доза	Кількість в/в ін'єкцій на добу	Тривалість лікування (дні)
1	2	3	4	5
Природні клапани серця				
Стрептококи:	<u>Вибору:</u>			
- S. viridans;	Пеніцилін G +	12-18 млн ОД	краплинно або через 4 год	14
- S. bovis (МІК пеніциліну G < 0,1 мг/л)	гентаміцин (амікацин, нетилміцин, тобраміцин)	3 мг/кг	3	14
	або пеніцилін G,	12-18 млн ОД	краплино або через 4 год	28
	або цефтріаксон	2,0	1	28
	<u>Альтернативні:</u>			
	Цефтріаксон +	2,0	1	14
	гентаміцин (нетилміцин, амікацин, тобраміцин)	3 мг/кг	3	14
	При алергії до беталактамів ванкоміцин	30 мг/кг (не > 2,0 г)	2	28

Продовження табл. 71

1	2	3	4	5
- S. viridans; - S. bovis (МІК пеніциліну G 0,1-0,5 мг/л)	Вибору: Пеніцилін G +	18 млн ОД	краплинно або через 4 год	28
	гентаміцин (амікацин, (тобраміцин, нетилміцин)	3 мг/кг	3	14
	Альтернативні: Ванкоміцин	30 мг/кг (не > 2,0 г)	2	28
- S. viridans - S. bovis МІК пеніциліну G > 0,5 мг/л	Вибору: Пеніцилін G +	18-30 млн ОД	краплинно або через 4 год.	28-42
- Ентерококи (чутливі до пеніциліну G, ампіциліну, ванкоміцину, гентаміцину)	гентаміцин	3-4,5 мг/кг	3	28-42*
	або ампіцилін +	12,0	краплинно або через 4 год.	28-42
	гентаміцин (тобраміцин, амікацин, нетилміцин)	3-4,5 мг/кг	3	28-42*
	Альтернативні: Ванкоміцин +	30 мг/кг (не > 2,0 г)	2	28-42
	гентаміцин (тобраміцин, амікацин, нетилміцин)	3-4,5 мг/кг	3	28-42*
Ентерококи з високим рівнем резистентності до аміноглікозидів (МІК стрептоміцину > 2000 мг/л, гентаміцину > 500-2000 мг/л), відсутня резистентність до пеніциліну	Вибору: Пеніцилін G або	18-30 млн ОД	краплинно або через 4 год	56-84
	ампіцилін	12,0 г	краплинно або через 4 год	56-84
	Лінезолід	1,2 г	через 12 год	28-42
	Альтернативні: ампіцилін +	12,0 г	краплинно або через 4 год	28-42
	іміпенем +	2,0 г	4	28-42
	ванкоміцин	30 мг/кг	2	28-42
	При неефективності тривалої антибіотикотерапії ставиться питання про хірургічне видалення інфікованого клапана серця			

1	2	3	4	5
Ентерококи пеніцилінорезистентні, чутливі до гентаміцину	Вибору: Ампіцилін/сульбактам + гентаміцин (амікацин, нетилміцин, тобраміцин) Альтернативні: Ампіцилін/сульбактам + ванкоміцин	12,0 г 3-4,5 мг/кг 12,0 г 30 мг/кг	4 3 4 2	28-42 28-42 28-42 28-42*
Ентерококи ванкоміцино-, пеніциліно-, ампіцилінорезистентні (звичайно, E. faecium, E. faecalis)	Вибору: Лінезолід	1200 мг	2	28-42
	Ефективність антимікробної терапії не перевищує 50 %. Термінове хірургічне лікування. Можна спробувати застосувати хінупристин/далфопристин (синерцид). Деякі штами чутливі до тейкопланіну.			
S. aureus метициліночутливий при: - інфекції аортального або мітрального клапана; -інфекції трикуспідального клапана (часто у внутрішньовенних наркоманів)	Вибору: Оксацилін + гентаміцин Альтернативні: Цефазолін + гентаміцин або ванкоміцин Вибору: Оксацилін + гентаміцин Альтернативні: Оксацилін + гентаміцин	2,0 г 3 мг/кг 6,0 г 3 мг/кг 30 мг/кг 12,0 г 3 мг/кг 12,0 г 3 мг/кг	6 3 3 3 2 6 3 6 3	28-42 3-5 28-42 3-5 28-42 14 14 28-42 3-5
S. aureus метициліно-резистентний (MRS)	Вибору: Ванкоміцин	30 мг/кг (не >2,0 г)	2	28-42
	Альтернативні: Спробувати синерцид або лінезолід (при неефективності ванкоміцину)			
H.parainfluenzae, H. aphrophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella, (H. aphrophilus резистентна до ванко-, кліндаміцину та метициліну)	Вибору: Цефтріаксон Альтернативні: Ампіцилін/сульбактам + гентаміцин	2,0 г 12,0 г 3 мг/кг	1 крапельно або через 4 год 3	28 28 28

Продовження табл. 71

1	2	3	4	5
Bartonella spp. (B. henselae, B. quintana)	Аміноглікозиди + хірургічне втручання. Фторхінолони, або рифампіцин, або макроліди ± хірургічне втручання. Без операції лікування ефективне у 1/3 хворих, з операцією – у 78-81 %.			
Гр (-) бактерії: E. coli, штами Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Enterobacter, Serratia	Цефепім або цефтазидим + гентаміцин (амікацин, нетилміцин, тобраміцин), або іміпенем	4,0 г 3 мг/кг 2,0 г	2 3 4	28-42 10-14 28-42
Гриби: Candida spp., Aspergillus spp.	Амфотерицин В + флуконазол	1 мг/кг 0,4 г	1 1	28-42 28-42
Штучні клапани серця				
(при інфекційному ендокардиті після операції) S. epidermidis, S. aureus S. viridans, Ентерококи	Ванкоміцин + гентаміцин + рифампіцин	30 мг/кг 3 мг/кг 0,6 г (перорально)	2 3 1	28 28 28

Примітка. * – при тривалому лікуванні аміноглікозидами та ванкоміцином необхідно постійно контролювати їх концентрацію у сироватці крові. Концентрація гентаміцину повинна становити < 1 мг/л (максимальний рівень – 3 мг/л), ванкоміцину – 5-12 мг/л (максимальний рівень – 20-50 мг/л). При неможливості регулярного проведення цих досліджень тривалість терапії не повинна бути більшою 28 днів.

ни лікування не завжди призводять до бажаного результату. Ефективність антибактеріальної терапії, яка за необхідності поєднується з хірургічною санацією інфекційного вогнища, не перевищує 70-80 %.

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ ГОСТРОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО МЕНІНГІТУ

Актуальність розгляду такого питання, як лікування гострого бактеріального менінгіту, попри досить низький рівень захворюваності (у середньому 3 випадки на 100 000 населення на рік), визначається тяжкістю даної патології, частим розвитком ускладнень і

значним рівнем смертності. Зокрема, при виникненні у ВІТ летальність при гострому менінгіті становить 35 %, при спричиненому ж P. aeruginosa може сягати 75 %. Частота смертельних випадків при позалікарняних формах захворювання доходить до 25 %.

Найчастіше гострий бактеріальний менінгіт викликають Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae типу Hib. У його виникненні можуть також відігравати роль Listeria monocytogenes, Streptococcus spp., ентерококи, S. aureus, анаероби, аеробні грамнегативні палички та ін. При цьому етіологія гострого бактеріального менінгіту суттєво відрізняється залежно від віку пацієнта і від фону, на якому розвинулася ця патологія (табл. 72, 73). Разом з тим, навіть при правильному взятті матеріалу для мікроскопічного та бактеріологічного досліджень (обов'язково до першого введення антибіотика!) лише у 45-55 % випадків вдається ідентифікувати причинний мікроорганізм.

Антибактеріальна терапія гострого бактеріального менінгіту грунтується на таких принципах:

1. **Своєчасності призначення й адекватності вибору антибіотиків**. Лікування антибактеріальними препаратами розпочинається негайно після встановлення попереднього діагнозу гострого менінгіту. Люмбальна пункція, під час якої проводиться забір ліквору для мікроскопічного та інших досліджень, як вже зазначалось, виконується до першого введення антибіотика. Вибір препарату здійснюють з урахуванням даних попередньої ідентифікації збудника за мазком, забарвленим за Грамом, та серологічними тестами (табл. 74).

Таблиця 72. **Етіологічні фактори (частота у %) бактеріального менінгіту залежно від віку** (И.А.Зайцев, 2000)

Мікроорганізми	Новонароджені < 1 міс.	Діти 1 міс. – 15 років	Дорослі
H. influenzae	0-3	40-60	1-3
N. meningitidis	0-1	25-40	10-35
S. pneumoniae	0-5	10-20	30-50
Грамнегативні бактерії	50-60	1-2	1-10
Streptococcus spp.	20-40	2-4	5
Staphylococcus spp.	5	1-2	5-15
Listeria spp.	2-10	1-2	5

Таблиця 73. **Залежність етіології гострого бактеріального менінгіту від віку та преморбідного фону** (Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, А.М. Алексеев, 2000)

Фактори	Ймовірні збудники бактеріального менінгіту
Вік	
0-4 тиж.	S. agalactiae, E. coli, L. monocytogenes, K. pneumoniae, Enterococcus spp., Salmonella spp.
4-12 тиж.	E. coli, L. monocytogenes, H. influenzae тип b (Hib), S. pneumoniae, N. meningitidis
3 міс. – 5 років	Hib, S. pneumoniae, N. meningitidis
5-50 років	S. pneumoniae, N. meningitidis
> 50 років	S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, аеробні гр(-) палички
Імуносупресивні стани	S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes, аеробні грам(-) палички (в тому числі синьогнійна)
Переломи основи черепа	S. pneumoniae, H. influenzae, S. pyogenes
Травми голови, стани після нейрохірургічних операцій і операцій на кістках черепа	S. aureus, S. epidermidis, аеробні гр(-) палички (в тому числі синьогнійна)
Цереброспінальне шунтування	S. epidermidis, S. aureus, аеробні гр(-) палички (в тому числі синьогнійна), Propionibacterium acnes
Сепсис	S. aureus, Enterococcus spp., гр(-) палички (в тому числі синьогнійна), S. pneumoniae

Таблиця 74. **Антибактеріальна терапія бактеріального менінгіту за результатами попередньої ідентифікації збудника (забарвлення за Грамом, серологічні експрес-тести)** (Ю.В.Лобзин, В.В.Пилипенко, А.М.Алексеев, 2000)

Збудники	Антибіотики
H. influenzae, тип b	Цефотаксим або цефтріаксон
N. meningitidis	Бензилпеніцилін або ампіцилін
S. pneumoniae	Цефотаксим або цефтріаксон
L. monocytogenes	Ампіцилін або бензилпеніцилін + аміноглікозид
S. agalactiae	Ампіцилін або бензилпеніцилін + аміноглікозид
E. coli	Цефотаксим або цефтріаксон

Якщо вказані методи діагностики не дозволяють визначити причинний мікроорганізм, антибіотики призначають емпірично, виходячи із даних, представлених у таблицях 72, 73, 75.

Таблиця 75. **Емпірична антибактеріальна терапія гострого бактеріального менінгіту** (Ю.В.Лобзин, В.В.Пилипенко, А.М.Алексеев, 2000)

Фактори	Антибіотики
Вік	
0-4 тижні	Ампіцилін + цефотаксим або ампіцилін + аміноглікозид
4-12 тижнів	Ампіцилін + цефотаксим або цефтріаксон
3 міс. – 5 років	Цефотаксим, або цефтріаксон, або ампіцилін + хлорамфенікол
5-50 років	Цефотаксим або цефтріаксон (+ ампіцилін при підозрі на лістерії)
> 50 років	Ампіцилін + цефотаксим або цефтріаксон
Імуносупресивні стани	Ванкоміцин + ампіцилін + цефтазидим
Перелом основи черепа	Цефотаксим або цефтріаксон
Травми голови, нейрохірургічні операції	Ванкоміцин + цефтазидим
Цереброспінальне шунтування	Ванкоміцин + цефтазидим

При цьому антибактеріальне лікування розпочинається не пізніше, ніж через 3 години після встановлення діагнозу. В подальшому схема лікування може бути відкоригована у відповідності до результатів антибіотикограми, зокрема з урахуванням чутливості виділеного збудника до препаратів (табл. 76).

Разом з тим, треба також ураховувати зміни чутливості мікроорганізмів, які відбуваються у процесі клінічного застосування навіть найсучасніших антибактеріальних препаратів. Зокрема, у таблиці 77 представлено результати вивчення активності антибіотиків відносно такого небезпечного збудника, як синьогнійна паличка (дані 1996-1998 років).

Показаннями до зміни попередньо призначених засобів або їх комбінацій, яка здійснюється за необхідності через 48-72 год від початку лікування, є також відсутність позитивних зрушень у клінічній картині захворювання та лабораторних даних або розвиток ознак інтоксикації даним антибіотиком.

Таблиця 76. **Антибіотики для лікування менінгітів відомої етіології**

Збудники	Антибіотики вибору	Антибіотики резерву
S. aureus: -чутливі; -продуценти β- лактамаз; -MRS	Бензилпеніцилін, амінопеніциліни Захищені амінопеніциліни, цефтріаксон, цефотаксим Ванкоміцин, тейкопланін	 Фузидієва кислота, рифампіцин
S. agalactiae	Ампіцилін або бензилпеніцилін + аміноглікозид	Цефтріаксон, цефотаксим
S. pneumoniae: -чутливі; -резистентні	 Бензилпеніцилін Цефотаксим або цефтріаксон	 Хлорамфенікол
N. meningitidis	Бензилпеніцилін або ампіцилін	
L. monocytogenes	Ампіцилін або бензилпеніцилін + аміноглікозид	
H. influenzae: -чутливі; -резистентні	 Ампіцилін Цефотаксим або цефтріаксон	 Хлорамфенікол Цефепім
Enterococcus spp.	Ванкоміцин	Хлорамфенікол
E. coli (та інші представники родини Enterobacteriaceae): -чутливі; -полірезистентні	 Цефтріаксон, цефотаксим Меропенем, цефепім	 Ципрофлоксацин, хлорамфенікол
P. aeruginosa: -чутливі; -полірезистентні	 Цефтазидим + амікацин Меропенем	 Ципрофлоксацин
Candida spp.	Флюконазол	Амфотерицин В

Таблиця 77. **Чутливість до антибіотиків культур P. aeruginosa, які виділено з крові та спинномозкової рідини у хворих на менінгіт**

Антибіотик	Піперацилін	Тикарцилін/клавуланат	Іміпенем	Цефоперазон	Цефтазидим	Цефтріаксон	Гентаміцин	Амікацин	Ципрофлоксацин
Чутливі штами (%)	0	85,7	90,0	10,0	40,0	10,0	10,0	40,0	20,0

2. **Урахуванні здатності антибіотиків проникати через гематоенцефалічний бар'єр і створювати терапевтичні концентрації у ліквор**і. Далеко не всі існуючі антимікробні засоби можуть долати ГЕБ та накопичуватись у спинномозковій рідині у концентрації, здатній згубно подіяти на причинний мікроорганізм. Відомості про препарати, що задовольняють ці вимоги і можуть бути застосовані для лікування менінгіту, подано у додатку 8. Зокрема, не застосовують для лікування інфекцій ЦНС макроліди, лінкозаміди, нефторовані хінолони, тетрацикліни, зважаючи на те, що вони погано проникають через ГЕБ, навіть при наявності менінгіту, та не забезпечуть у ліквор необхідної терапевтичної концентрації.

3. **Виборі раціонального шляху введення антибіотика.** Основний шлях введення антибіотиків при гострому бактеріальному менінгіті – внутрішньовенний. Разом з тим, у деяких випадках їх вводять інтратекально (ендолюмбально) та інтравентрикулярно. Скажімо, така необхідність виникає у ситуації, коли збудник чутливий лише до аміноглікозидів. А ці антибіотики, як відомо, не створюють у ліквор достатній бактерицидний рівень при внутрішньовенному введенні. Ендолюмбально, ще краще – інтравентрикулярно, антибіотики застосовують при пізно діагностованих менінгітах, при вентрикулітах. Не всі препарати підходять для інтратекального введення у зв'язку зі здатністю провокувати розвиток судом. Це властиво всім бета-лактамним антибіотикам – пеніцилінам, цефалоспоринам, карбапенемам. У таблицях 78, 79 дано перелік препаратів і їх дози, які можна вводити інтратекально та інтравентрикулярно.

4. **Раціональному дозуванні антибактеріальних препаратів.** Однією з важливих запорук ефективної терапії гострого бактерійного менінгіту є призначення максимальних доз антибіотиків з необхідною частотою введення (табл. 80).

Таблиця 78. **Антибіотики для інтратекального введення у дорослих при лікуванні гострого бактеріального менінгіту**

Препарати	Доза на 1 введення (мг)	Частота введення (год)
Амікацин	5,0-7,5	24
Гентаміцин	4-8	24
Тобраміцин	4-8	24
Ванкоміцин	5-20	24

Таблиця 79. **Антибіотики для введення у шлуночки мозку (в новонароджених)**

Препарати	Доза для одноразового введення (мг)
Ванкоміцин	4-5
Гентаміцин	1-5
Поліміксин В	1-2

Таблиця 80. **Рекомендовані дози антибіотиків для лікування бактеріального менінгіту** (И.А.Зайцев, 2000; з доповненнями)

Препарати	Новонароджені, вік (дні)			Діти		Дорослі	
	0-7*	8-14**	15-30***	доза, мг/кг/добу	інтервал між введеннями, год	доза, г/добу	інтервал між введеннями, год
Пеніцилін G	-	-	-	0,25-0,4 млн ОД	4-6	20-24 млн ОД	4
Ампіцилін	100-150	200	200	150-200	4-6	12	4
Цефотаксим	100	150	200	200	6	8-12	4
Цефтріаксон	-	-	-	80-100	12	4-6	12
Цефтазидим	60	90	125-150	125-150	8	6	8
Хлорамфенікол	-	-	-	100	6	4	6
Ванкоміцин	20	30	40-50	40-60	6	2	12
Рифампіцин	-	-	-	20	24	0,6	24
Амікацин	15	20	20	20	12	20 мг/кг	12
Гентаміцин	5	7,5	7,5	5	8	5 мг/кг	8
Тобраміцин	4	5	5	5	8	5 мг/кг	12
Ципрофлоксацин	-	-	-	-	-	1,2	12

Примітки: * – кожних 12 год; ** – кожних 8 год; *** – кожних 6 год.

5. **Тривалості лікування**.

Тривалість антибактеріальної терапії гострого менінгіту залежить від збудника, який викликав захворювання, та від швидкості покращання клінічно-лабораторних показників. При цьому навіть за умови їх значної позитивної динаміки антибактеріальні препарати продовжують вводити у максимальних дозах ще не менше 2-3 днів. При гострому менінгіті, викликаному H. influenzae, N. meningitidis, антибіотикотерапія триває в середньому 7-10 днів, S. pneumoniae – 10-14 днів, стрептококами групи В – 14-21 день, L. monocytogenes та Enterobacteriaceae – не менше 21 дня.

6. **Комплексності лікування**. Лікування гострого бактеріального менінгіту включає застосування інфузійних розчинів, яке розпочинається одночасно з антибактеріальною терапією, зокрема введення розчинів електролітів, препаратів плазми, альбуміну; корекцію ацидозу – введенням 4 % розчину натрію гідрокарбонату; підвищення артеріального тиску – дофаміну, добутаміну, добутрексу; раціональну глюкокортикостероїдну терапію; за необхідності – застосування антикоагулянтів (препаратів гепарину); дегідратуючих препаратів (осмотичних і "петльових" діуретиків); протисудомну терапію (натрію оксибутират, діазепам, фенобарбітал); пасивну імунокорекцію за допомогою імуноглобулінів (пентаглобін, сандоглобін, цитотек); за показаннями використовують хірургічні методи лікування.

КОМБІНОВАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКІВ

Показання до комбінованого застосування антибіотиків:

1. Для потенціювання протимікробної дії.

2. Для розширення спектра антибактеріальної активності при інфекціях, викликаних асоційованою флорою, особливо у разі проведення емпіричної терапії. При цьому застосовують повні дози кожного препарату.

3. Для гальмування розвитку резистентності мікроорганізмів, особливо при хронічних інфекціях.

За механізмом дії антибіотики поділяють на 3 основні групи (табл. 81):

Таблиця 81. **Розподіл антибіотиків на групи залежно від механізму їх дії** (Н.П.Шабалов, И.В.Маркова, 1993)

Бактерицидні		Бактеріостатичні
Інгібітори синтезу компонентів мікробної стінки	Інгібітори функції цитоплазматичної мембрани	Інгібітори синтезу нуклеїнових кислот або білка
Пеніциліни*	Поліміксини	Левоміцетин***
Цефалоспорини Ванкоміцин	Граміцидин Циклосерин	Лінкоміцин, кліндаміцин Макроліди****
Фосфоміцин	Амфотерицин	Тетрацикліни
Бацитрацин	Ністатин**	Фузидин
Аміноглікозиди		

Примітки: * – на стрептококи групи В пеніциліни впливають переважно бактеріостатично; ** – також інші поліенові антибіотики, що пригнічують гриби; *** – на гемофільні палички, менінгококи і пневмококи левоміцетин діє бактерицидно; **** – на дифтерійну паличку, збудників коклюшу і на S. mitis еритроміцин та інші макроліди діють бактерицидно.

1) ті, які порушують функцію цитоплазматичної мембрани; 2) ті, які порушують синтез компонентів мікробної стінки або їх з'єднання; 3) ті, які порушують синтез нуклеїнових кислот або білків мікроорганізмів.

Відомо, що синергізм між антибіотиками частіше відмічають при поєднанні препаратів, які гальмують синтез мікробної стінки, з антибіотиками, що порушують функцію цитоплазматичної мембрани. При комбінуванні ж антибіотиків, які порушують синтез мікробної стінки, з препаратами бактеріостатичної дії частіше виникає антагонізм. При поєднанні двох бактеріостатичних препаратів можуть спостерігатися як явища сумації, так і антагонізму (табл. 82).

У наш час дане правило не абсолютизується. Іноді при інфекціях, спричинених асоційованою флорою, призначають препарати, які за їх механізмом дії не є синергістами. При цьому виходять з того, що кожен з них буде діяти на "свої" мікроорганізми, результатом чого буде розширення спектра антибактеріального впливу. Разом з тим, обираючи раціональні комбінації різних антибіотиків, необхідно обов'язково опиратись на прийняті схеми емпіричної

Таблиця 82. **Явища синергізму та антагонізму між антибіотиками**

Синергісти	Антагоністи
Пеніциліни + аміноглікозиди Бензилпеніцилін + гентаміцин (канаміцин) Ампіцилін + гентаміцин (канаміцин) Карбеніцилін + гентаміцин (канаміцин) Ампіцилін + оксацилін Ампіцилін + левоміцетин* Цефалоспорини + пеніциліни Цефалоспорини + аміноглікозиди	Пеніциліни (будь-які) + левоміцетин** Макроліди (будь-які) + левоміцетин Пеніциліни + тетрацикліни Еритроміцин + пеніциліни Еритроміцин + цефалоспорини Лінкозаміди + левоміцетин Іміпенем + інші β-лактамні антибіотики***

Примітки: * – відносно H. influenzae, N. meningitidis, S. pneumoniae; ** – відносно всіх інших мікроорганізмів; *** – можливо, за рахунок індукції іміпенемом хромосомних в-лактамаз до цих β-лактамів.

терапії інфекційних процесів та способи антибактеріального лікування при ідентифікованому збуднику, що детально висвітлено вище.

Застосовуючи поєднання антибактеріальних агентів, необхідно також враховувати явища синергізму та антагонізму між різними антибактеріальними препаратами, які представлено у спеціальній літературі (додатки 9 та 10). Важливими є також відомості щодо наслідків фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії препаратів, несумісності антибіотиків при застосуванні їх в інфузійних розчинах (додаток 11). Призначаючи антибіотики, слід також враховувати можливий вплив компонентів їжі на їх фармакокінетику (додаток 6).

Додаток 1. **Основні мікроорганізми, які викликають розвиток патологічних процесів у людини** (С.В.Бирюкова, И.Г.Березняков, 2001)

Група	Підгрупа	Рід	Вид	Захворювання
17	Грампозитивні коки	Staphylococcus	S. aureus	Інфекції шкіри (фолікуліт, сикоз, фурункул, ячмінь, карбункул, гідраденіт, імпетиго, пухирчатка новонароджених, ексфоліативний дерматит), мастит, бактеріємія з піогенними метастазами (остеомієліт, ендокардит, менінгіт, пневмонія), сепсис, септичний артрит, харчова токсикоінфекція, синдром токсичного шоку, інфекції сечових шляхів, катетерасоційовані інфекції, внутрішньолікарняні інфекції
			S. epidermidis	Інфекції шкіри і м'яких тканин, артрит протезованого суглоба, остеомієліт, ендокардит, бактеріємія, сепсис, катетер-асоційовані інфекції, інфекції очей, інфекції сечових шляхів, внутрішньолікарняні інфекції
			S. saprophyticus	Інфекції сечових шляхів (цистит, пієлонефрит); ендокардит, сепсис
			S. hyicus	Госпітальні інфекції
		Streptococcus	S. agalactiae	Захворювання у новонароджених і дорослих (менінгіт, пневмонія, бактеріємія), післяпологовий ендометрит, інфекції шкіри і м'яких тканин
			S. anginosus	Абсцес печінки, абсцес головного мозку, артрит, сепсис новонароджених

Продовження дод. 1.

			S. bovis	Ендокардит (особливо в людей з пухлинами травного тракту), бактеріємія
			S. constellatus S. intermedius S. milleri	Абсцес печінки, головного мозку та інших локалізацій; артрит; сепсис новонароджених
			S. mitis	Ендокардит
			S. mutans	Карієс, ендокардит
			S. pneumoniae	Пневмонія, бронхіт, менінгіт, синусит, гострий середній отит, мастоїдит, ендокардит
			S. pyogenes	Скарлатина, фарингіт, паратонзилярний абсцес, ревматизм, пневмонія, гломерулонефрит, імпетиго, целюліт, бешихове запалення, післяпологовий сепсис
			S. salivarius	Ендокардит, карієс (дуже рідко)
			S. sanguis	Ендокардит
		Enterococcus	E. casseliflavus	Госпітальні інфекції
			E. faecalis E. faecium	Інфекції сечових шляхів у пацієнтів із встановленим катетером, ендокардит, бактеріємія, харчові отруєння
			E. flavesens E. gallinarum	Госпітальні інфекції (рідко)
		Peptococcus	P. niger	Плевропневмонія, внутрішньоочеревинний абсцес, ендометрит, абсцес бартолінієвих залоз, післяпологовий сепсис, остеомієліт, некротизуючий фасціїт; гангрена пальців стопи у хворих на цукровий діабет (звичайно, в асоціаціях з іншими мікроорганізмами)

***Продовження дод.* 1**

		Peptostrepto-coccus	P. anaerobius	Плевропневмонія, емпієма плеври, внутрішньоочеревинний абсцес, ендометрит, абсцес бартолінієвих залоз, післяпологовий сепсис, остеомієліт, некротизуючий фасціїт, гангрена пальців стопи у хворих на цукровий діабет (звичайно, в асоціаціях з іншими мікроорганізмами)
			P. micros P. parvulus P. productus	Післяпологові інфекції
4 Грамне-гативні аероби	4а Мікроаеро-фільні палички і коки	Acinetobacter	A. baumannii A. calcoaceticus A. lwoffii	Госпітальні, урогенітальні інфекції; бактеріємія; перитоніт; пневмонія; менінгіт новонароджених
		Moraxella	M. catarrhalis M. lacunata M. osloensis	Бронхіт, пневмонія, ендокардит Отит, гайморит Захворювання верхніх дихальних шляхів
		Neisseria	N. gonorrhoeae N. meningitidis	Гонорея, септичний артрит Менінгіт
		Bordetella	B. pertussis B. parapertussis B.bronchiseptica	Коклюш Коклюш; гнійно-запальні захворювання, сепсис, менінгіт; ранова інфекція
		Brucella	B. abortus B. melitensis B. suis	Бруцельоз
		Francisella	F. tularensis	Туляремія
		Legionella	L. pneumophila	Легіонельоз

Продовження дод. 1

		Pseudomonas	P. aeruginosa	Госпітальні інфекції (пневмонія, інфекції сечових шляхів, ранова інфекція, бактеріємія, сепсис)
			P. fluorescens P. putida	Госпітальні інфекції
		Burkholderia Stenotrophomonas	B. cepacia S. maltophilia	
8 Анаеробні грам-негативні коки		Veillonella	V. atypica	Вторинні інфекції, абсцеси м'яких тканин, ранова інфекція
			V. dispar V. parvula	Вторинні інфекції, гангрена легень
18 Грампозитивні палички і коки, спороутворювальні		Bacillus	B. anthracis	Сибірка
			B. alvei	Сепсис, менінгіт
			B. brevis	Бактеріємія
			B. cereus	Ранова інфекція, інфекції м'яких тканин, бактеріємія і сепсис, пневмонія, плеврит, емпієма, менінгіт, ендокардит, остеомієліт, панофтальміт, харчові отруєння
			B. licheniformis	Бактеріємія, септицемія, харчові отруєння, перитоніт, офтальміт, тривала токсинемія
			B. pumilis	Ректальний свищ
			B. subtilis	Бактеріємія, септицемія, ендокардит, респіраторні інфекції, харчові отруєння
		Clostridium	C. botulinum	Ботулізм
			C. difficile	Псевдомембранозний коліт

Продовження дод. 1

			C. perfringens	Газова гангрена, харчова токсикоінфекція, септичний аборт, некротична пневмонія
			C. novyi C. histolyticum C. septicum C. sporogenes C. sordelii	Газова гангрена
			C. tetani	Правець
19 Грампозитивні неспороутворювальні палички правильної форми		Listeria	L. monocytogenes	Лістеріоз
20 Грампозитивні неспороутворювальні палички неправильної форми		Corynebacterium	C. diphtheriae	Дифтерія
			C. jeikeium	Госпітальні інфекції, особливо в осіб з порушеннями імунітету і у тих, щоотримують антибіотики широкого спектра дії; інфекції шкіри та м'яких тканин; ендокардит; пневмонія; бактеріємія
			C. minutissinum	Еритразма, абсцес легені, ендокардит, сепсис
		Gardnerella	G. vaginalis	Інфекції урогенітального тракту, рідко – менінгіт
		Mobiluncus	M. curtisii M. mulieris	Інфекції урогенітального тракту

Продовження дод. 1

6 Грамнегативні анаеробні, прямі, вигнуті (спіральні) бактерії		Bacteroides	B. fragilis B. thetaitaomicron B. distasonis B. vulgarus	Гнійно-запальні захворювання різної локалізації; захворювання печінки, жовчних шляхів, органів малого таза; менінгіт; сепсис.
		Prevotella	P. elaninogeni-cus	Гнійно-запальні захворювання порожнини рота, урогенітального тракту, дихальних шляхів
			P. loescheii	Інфекції порожнини рота
		Fusobacterium	F. necrophorum F. mortiferum F. nucleatum F. varium	Інфекції кісток і суглобів, порожнини рота
		Leptotrichia	L. buccalis	Інфекції порожнини рота
5 Факультативно-анаеробні грамнегативні палички	1 Родина Enterobacteriaceae	Citrobacter	C. diversus	Менінгіт, абсцес мозку
			C. freundii	Ентероколіт, інфекції жовчовивідних і сечових шляхів (головним чином, госпітальні), ранова інфекція, остеомієліт
		Enterobacter	E.aerogenes E.cloacae	Інфекції сечових шляхів, госпітальні інфекції різних локалізацій, бактеріємія, сепсис
		Edwardsiella	E. coli	Кишечні інфекції, інфекції сечових шляхів (цистит, пієлонефрит і т.п.), менінгіт, бактеріємія, пневмонія

		Hafnia	H. alvei	Інфекції сечових шляхів
		Klebsiella	K. oxytoca	Інфекції сечових шляхів, бактеріємія
			K. ozaenae	Озена (хронічний атрофічний риніт)
			K. pneumoniae	Пневмонія, цистит, пієлонефрит, септичний артрит, бактеріємія, сепсис
		Morganella	M. morganii	Інфекції сечових шляхів, пневмонія, гастроентерит, ранова інфекція, бактеріємія
		Proteus	P. mirabilis	Інфекції жовчовивідних і сечових шляхів, інфекції органів черевної порожнини, ранова інфекція, бактеріємія, сепсис
		Providencia	P. alcalifaciens P. rettregi P. stuartii	Інфекції сечових шляхів, діарея, ранова інфекція; бактеріємія
		Salmonella	S. enterica	Сальмонельоз
			S. paratyphi A	Паратиф
			S. typhi	Черевний тиф
			S. typhimurium	Сальмонельоз
		Serratia	S. marcescens	Госпітальні інфекції (пневмонія, бактеріємія, ранова інфекція, інфекції сечових шляхів, катетерасоційовані інфекції), септичний артрит, ендокардит, остеомієліт (у наркоманів, які вживають наркотики шляхом внутрішньовенних ін'єкцій)
		Shigella	S. boydii S. dysenteriae S. flexneri S. sonnei	Дизентерія

Продовження дод. 1

		Yersinia	Y. enterocolitica	Ієрсиніоз
			Y. pestis	Чума
			Y. pseudotuber-culosis	Псевдотуберкульоз
5	2 Рід Vibrionaceae	Vibrio	V. cholerae	Холера
			V. parahaemo-lyticus	Харчові отруєння
			V. vulnificus	Септицемія з високим процентом летальності
		Plesiomonas	P. shigelloides	Харчові отруєння, сепсис
		Aeromonas	A. hydrophili	Харчові отруєння, сепсис
5	3 Рід Pasteurellaceae	Haemophilus	H. influenzae	Менінгіт, пневмонія, отит, бронхіт, синусит, уретрит, целюліт, кон'юнктивіт, ендокардит, захворювання печінки та жовчних шляхів
			H. aphrophilus H. paraaphrop-hilus	Ендокардит
			H. parainfluenzae	Інфекції дихальних шляхів, менінгіт
			H. ducreyi	М'який шанкр
		Pasteurella	P. multocida	Хвороба "котячої подряпини", менінгіт, ендокардит, сепсис
2 Аероби	Мікроаерофільні рухомі, спіральні (вигнуті) грамне-гативні бактерії	Campylobacter	C. jeuni C. coli C. laridis	Кампілобактеріоз, сепсис
			C. fetus	Сепсис, післяродові інфекції
		Helicobacter	H. pylori	Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, хронічний гастрит

Актиноміцети і хвороби, які ними викликаються				
20 Грампозитивні неспороутворювальні палички неправильної форми		Actinomyces	A. israelii	Актиномікоз (обличчя, торакальний, абдомінальний, сечостатевої системи, центральної нервової системи, генералізований)
21 Мікобактерії		Mycobacterium	M. avium-intracellulare	Мікобактеріоз (туберкульозоподібні ураження)
			M. fortuitum	Шкірний абсцес
			M. kansasii	Мікобактеріоз (туберкульозні ураження)
			M. leprae	Лепра (проказа)
			M. marinum	Шкірні гранульоми
			M. scrofulaceum	Лімфаденіт
			M. tuberculosis	Туберкульоз
			M. ulcerans	Шкірні язви
22 Нокардіоформні актиноміцети	1 Бактерії, які містять міколові кислоти	Nocardia	N. asteroides	Легеневий нокардіоз
			N. brasiliensis	Підшкірний нокардіоз

Продовження дод. 1

Спірохети і захворювання, які ними викликаються				
1		Borrelia	B. burgdorferi	Хвороба Лайма
			B. recurrentis	Епідемічний висипний тиф
		Leptospira	L. interrogans	Лептоспіроз
		Treponema	T. pallidum	Сифіліс
Рикетсії, хламідії і захворювання, які ними викликаються				
9		Chlamydia	C. trachomatis	Трахома, венерична лімфогранульома, негонококовий уретрит, цервіцит
		Chlamydophila	C. pneumoniae	Пневмонія
			C. psittaci	Орнітоз
		Rickettsia	R. acari	Віспоподібний (везикулярний) рикетсіоз
			R. conorii	Марсельська лихоманка
			R. orientalis	Лихоманка цуцугамуші
			R. prowazeki	Епідемічний висипний тиф
			R. rickettsii	Лихоманка Скелястих гір
			R. typhi	Ендемічний (щурячий) висипний тиф
Мікоплазми і захворювання, які ними викликаються				
30 Бактерії без клітинної стінки		Mycoplasma	M. hominis	Інфекції сечостатевої системи (уретрит, цистит, пієлонефрит, простатит, цервіцит, сальпінгіт, оофорит, ендометрит, аднексит параоваріальний абсцес)
			M. pneumoniae	Пневмонія, реактивний артрит
		Ureaplasma	U. urealyticum	Негонококовий уретрит; простатит; післяпологовий сепсис

Додаток 2. **Вибір антибіотика залежно від виду збудника інфекційного захворювання**
(The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2001)

Мікроорганізми	Засіб вибору	Альтернативний препарат	Засіб, придатний для застосування[1] (коментарі)
Alcaligenes xylosoxidans (Achromobacter xylosoxidans)	Ім, Мер, ап Пен	Ко-тр, можливо Цефтаз	Резистентний до ап АГ; п Ц I, II, III, IV; азтреонам; Ф/х
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex	Ім, або Мер, або Ф/х + (амікацин або Цефтаз)	Амп/сб	Близько 5 % ізолятів резистентні до Ім; резистентність до Ф/х, амікацину зростає. Докси + амікацин (ефективність доведена в експериментах)
Actinomyces israeli	Амп або пеніцилін G	Докси, цефтріаксон	Кліндаміцин, еритроміцин
Aeromonas hydrophila	Ф/х	Ко-тр або (п Ц II, III, IV)	ап АГ, Ім, Мер, тетрациклін (при резистентності до карбапенемів)
Arcanobacterium (C) haemolyticum	Еритроміцин	Бензатин бензилпеніцилін	Чутливий до більшості препаратів, резистентний до Ко-тр
Bacillus anthracis (сибірка)	Цип або левофлоксацин	Пеніцилін G або Докси	Деякі штами продукують β-лактамази (резистентні до пеніциліну)
Bacillus cereus, B. subtilis	Ванкоміцин, кліндаміцин	Ф/х, Ім	
Bacteroides fragilis	Метронідазол	Кліндаміцин, тровафлоксацин	Цефокситин, Ім, Мер, Тк/кл, Піп/тз, Амп/сб, цефотетан, Ам/кл
"DOT" група бактероїдів[2]			(те ж, крім цефотетану)

Продовження дод. 2

Bartonella (Rochalimaea) henselae, quintana	Еритроміцин, або Докси (бацилярний ангіоматоз), або Азитро (хвороба "котячої подряпини")	Кларитро або Цип	Ко-тр, дискутується Докси + Риф (при тяжкому бацилярному ангіоматозі)
Bordetella pertussis	Еритроміцин	Ко-тр	Описуються штами, стійкі до еритроміцину
Borrelia burgdorferi, B. afzelii, B. garinii	Цефтріаксон, цефуроксим аксетил, Докси, Амокси	Пеніцилін G, цефотаксим	Кларитро. Вибір залежить від стадії захворювання
Borrelia recurrentis	Докси	Еритроміцин	Пеніцилін G
Brucella spp.	Докси + або гентаміцин, або стрептоміцин	(Докси + Риф) або (Ко-тр + гентаміцин)	Ф/х + Риф
Burkholderia (Pseudomonas) cepacia	Ко-тр, або Ім, або Цип	Міноциклін або хлорамфенікол	Зазвичай резистентна до ап АГ; деякі штами резистентні до карбапенемів. Можлива необхідність комбінова-ної терапії
Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei	Цефтаз або Ам/кл	Ко-тр, Ім, хлорамфенікол	(У Таїланді 12-80 % штамів резистентні до Ко-тр). Ф/х активні in vitro. Комбінація Ко-тр+ Докси більш ефективна, ніж Докси
Campylobacter jejuni	Ф/х (резистентність до них зростає)	Еритроміцин	Кліндаміцин, Докси, Азитро, Кларитро
Campylobacter fetus	Ім	Гентаміцин	Амп, хлорамфенікол, еритроміцин
Capnocytophaga - ochracea і - canimorsus	Кліндаміцин Ам/кл	Ам/кл, Цип, пеніцилін G	п Ц III, Ім, цефокситин, Ф/х; резистентні до ап АГ, Ко-тр
Chlamydia pneumoniae	Докси	Еритроміцин, Ф/х	Азитро, Кларитро

Продовження дод. 2

Chlamydia trachomatis	Докси або Азитро	Еритроміцин або офлаксацин	Левофлоксацин, тровафлоксацин
Chryseobacterium (Flavobacterium) meningosepticum	Ванкоміцин + Риф	Цип, левофлоксацин, спарфлоксацин	Чутливість in vitro може не співпадати з клінічною ефективністю
Citrobacter diversus (koseri), C. freundii	Ім або Мер	Ф/х	Азитро, Кларитро
Clostridium difficile	Метронідазол (перорально)	Ванкоміцин (перорально)	Бацитрацин (перорально)
Clostridium perfringens	Пеніцилін G + кліндаміцин	Докси	Еритроміцин, хлорамфенікол, цефазолін, цефокситин, ап Пен, Ім
Clostridium tetani	Метронідазол або пеніцилін G	Докси	Ім
Corynebacterium jeikeium	Ванкоміцин	Пеніцилін G + ап АГ	
C. diphtheriae	Еритроміцин	Кліндаміцин	Риф; є повідомлення про ефективність пеніциліну
Coxiella burnetii гостра стадія	Докси	Еритроміцин	При менінгіті дискутується активність Ф/х
хронічне захворювання	(Цип або Докси) + Риф	Ф/х + Докси	Хлорохін + Докси
Ehrlichia chaffeensis, Ehrlichia phagocytophila	Докси	Тетрациклін, Риф	Цип, офлоксацин; хлорамфенікол активний in vitro; резистентні до кліндаміцину, Ко-тр, Ім, Амп, еритроміцину, Азитро
Eikenella corrodens	Пеніцилін G, або Амп, або Ам/кл	Ко-тр, Ф/х	Докси, цефотаксим, цефокситин, Ім. Резистентні до кліндаміцину, цефалексину, еритроміцину та метронідазолу

Продовження дод. 2

Enterobacter spp. (aerogenes, cloacae)	Ім, або Мер, або (ап Пен + ап АГ)	Тк/кл, або Піп/тз, або Цип	пЦ IV. Понад 40 % штамів можуть бути резистентні до цефтазидиму
Enterococcus faecalis	Пеніцилін G або Амп	Ванкоміцин	Лінезолід. Зростає рівень резистентності до гентаміцину та ванкоміцину
	Додати гентаміцин при ендокар-диті або менінгіті		
Enterococcus faecium, β-лактамазо-продукуючий + високий рівень резистентності до ванкоміцину	Немає схеми з гарантованою ефективністю. Рекомендовано консиліум, якщо в пацієнта ендокардит або інша життє-небезпечна інфекція		Х/д, лінезолід
Erysipelothrix rhusiopathiae	Пеніцилін G або Амп	п Ц III, Ф/х	Ім, ап Пен (резистентні до ванкоміцину, ап АГ, Ко-тр)
Escherichia coli	Чутлива до Бл/інг, цефалоспоринів, Ф/х, Ко-тр, ап АГ, нітрофурантоїну, Ім. Вибір препарату залежить від локалізації інфекції; наприклад, при інфекції сечовивідних шляхів показані пероральні засоби, при менінгіті – п Ц III або Мер.		
Francisella tularensis (туляремія)	Гентаміцин або тобраміцин	Стрептоміцин	Хлорамфенікол, Цип, Риф
Gardnerella vaginalis (бактерійний вагіноз)	Метронідазол	Кліндаміцин	
Hafnia alvei	Ім або Мер або (ап Пен + ап АГ)	Тк/кл, або Піп/тз, або Цип	п Ц IV. Понад 40% штамів можуть бути резистентні до Цефтаз
Helicobacter pylori	Амокс, Клар, Азитро	Докси	Резистентність до метронідазолу
Hemophilus aphrophilus	[(Пеніцилін або Амп) ± гентаміцин] або [Амп/сб ± гентаміцин]	п Ц II, III ± гентаміцин	Резистентні до ванкоміцину, кліндаміцину, метициліну
Hemophilus ducreyi (шанкроїд)	Азитро або цефтріаксон	Еритроміцин, Цип	Більшість штамів резистентна до тетрациклінів, Амокс, Ко-тр

Продовження дод. 2

Hemophilus influenzae (менінгіт, епіглотит та інші небезпечні для життя інфекції)	Цефотаксим, Цефтріаксон	Ко-тр, Ім, Мер, Ф/х, Амп (при відсутності продукції β-лактамаз)	Хлорамфенікол
Hemophilus influenzae (інфекції, які не загрожують життю)	Ам/кл; пероральні Ц II, III; Ко-тр; Амп/сб		Азитро, Кларитро
Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca	п Ц III, Ф/х	Ап АГ, Тк/кл, Амп/сб, Піп/тз	ап Пен, Ім, Мер, азтреонам
Klebsiella ozaenae/ rhinoscleromatis	Ф/х	Риф + Ко-тр	
Lactobacillus spp.	(Пеніцилін G або Амп) ± гентаміцин	Кліндаміцин, еритроміцин	Може бути резистентна до ванкоміцину
Legionella spp. (виділено 36 штамів)	Ф/х, або Азитро, або (еритроміцин ± Риф)	Кларитро	Ко-тр, Докси. Найбільш активні Ф/х in vitro: трова-, спар-, левофлоксацин
Leptospira interrogans	Пеніцилін G	Докси	
Leuconostoc	Пеніцилін G або Амп	Кліндаміцин, еритроміцин, міноциклін	ап АГ; резистентні до ванкоміцину
Listeria monocytogenes	Амп	Ко-тр	Еритроміцин, пеніцилін G (високі дози), ап АГ можуть бути синергічними з β-лактамами. Резистентна до цефалоспоринів
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	Ам/кл або оральні Ц II, III; Ко-тр	Азитро, Кларитро, диритроміцин	Еритроміцин, Докси, Ф/х
Morganella spp.	Ім, або Мер, або п Ц III, IV або Ф/х	Азтреонам, Бл/інг	ап АГ

Продовження дод. 2

Mycoplasma pneumoniae	Еритроміцин, Азитро, Кларитро, диритроміцин або Ф/х	Докси	Кліндаміцин та β-лактамні антибіотики не ефективні
Neisseria gonorrhoeae (гонокок)	Цефтріаксон, цефіксим, цефподоксим	Офлоксацин та інші Ф/х	Канаміцин (застосовують в Азії, де спостерігається резистентність до Ф/х, рідше – в США)
Neisseria meningitidis (менінгокок)	Пеніцилін G	Цефтріаксон, цефуроксим, цефотаксим	Деякі штами чутливі до сульфаніламідів; хлорамфенікол
Nocardia asteroides	Ко-тр, сульфаніламіди (високі дози)	Міноциклін	Амікацин + (Ім, або цефтріаксон, або цефуроксим) при абсцесах мозку
Nocardia brasiliensis	Ко-тр, сульфаніламіди (високі дози)	Ам/кл	Амікацин + цефтріаксон
Pasteurella multocida	Пеніцилін G, Ампа, Амокс	Докси, Ам/кл, п Ц II, Ко-тр	Цефтріаксон, цефподоксим, Ф/х (активні in vitro), Азитро (активний in vitro)
Plesiomonas shigelloides	Цип	Ко-тр	Ам/кл; п Ц I, II, III, IV; Ім; Мер; тетрациклін; азтреонам
Proteus mirabilis (індол –)	Ампа	Ко-тр	Більшість препаратів, крім асф Пен
vulgaris (індол +)	п Ц III або Ф/х	Ап АГ	Ім, азтреонам, Бл/інг
Providencia spp.	Амікацин, або п Ц III, або Ф/х	Ко-тр	ап Пен + амікацин, Ім
Pseudomonas aeruginosa	ап Пен, ап Ц III, Ім, Мер, тобраміцин, Цип, азтреонам; при тяжких інфекціях: ап β-лактам + тобраміцин або Цип	Для інфекцій сечовивідних шляхів ефективна монотерапія одним з препаратів: Ап Пен, апЦIII, цефепім, Ім, Мер, ап АГ, Цип, азтреонам	Резистентність до β-лактамів (Ім, цефтазидим) може розвиватись у процесі лікування. Додавання β-лактамних інгібіторів не підвищує активність Тк або Піп відносно P. aeruginosa

Продовження дод. 2

Rhodococcus (C. equi)	(Еритроміцин або Ім) + Риф	Цип (чутливість мінлива)	Ванкоміцин активний in vitro, але внутрішньоклітинна локалізація збудника може зменшувати ефективність
Rickettsiae species	Докси	Хлорамфенікол	Ф/х
Salmonella typhi	Ф/х, цефтріаксон	Хлорамфенікол Амокс, Ко-тр, Азитро (для неускладнених форм захворювання)	У багатьох розвинених країнах зустрічаються мультирезистентні штами (до хлорамфеніколу, Амп, Ко-тр)
Serratia marcescens	п Ц III, Ім, Мер, Ф/х	Азтреонам, гентаміцин	Тк/кл, Піп/тз
Shigella spp.	Ф/х або Азитро	Ко-тр та Амп (зустрічаються резистентні штами), Азитро	
Staph. aureus, метициліночутливий	асф Пен	п Ц I, ванкоміцин, кліндаміцин	Ім, Бл/інг, Ф/х, еритроміцин, Кларитро, диритроміцин, Азитро, Х/д, лінезолід
Staph. aureus, метицилінорезистентний	Ванкоміцин	Тейкопланін, Ко-тр (деякі штами резистентні), Х/д, лінезолід	Фузидієва кислота. У США понад 60 % штамів резистентні до Цип. Фосфоміцин + Риф, новобіоцин. Зустрічаються ванкоміцинорезистентні штами
Staph. epidermidis	Ванкоміцин ± Риф	Риф + (Ко-тр або Ф/х)	Цефалотин або асф Пен (до них резистентні 75 % штамів). Ф/х
Staph. hemolyticus	Ко-тр, Ф/х, нітрофурантоїн	Оральні Ц	Рекомендації стосуються лише інфекцій сечовидільної системи
Stenotrophomonas (Xanthomonas, Pseudomonas) maltophilia	Ко-тр	Тк/кл або (азтреонам + Тк/кл)	Міноциклін, Докси, Цефтаз. In vitro синергічні: Тк/кл + Ко-тр та Тк/кл + Цип
Streptobacilus moniliformis	Пеніцилін G або Докси	Еритроміцин, кліндаміцин	
Streptococcus, анаероб (Peptostreptococcus)	Пеніцилін G	Кліндаміцин	Еритроміцин, Докси, ванкоміцин

Продовження дод. 2

Streptococcus pneumoniae пеніциліночутливі	Пеніцилін G	Багато препаратів ефективні, наприклад Амокси	
пеніцилінорезистентні (МІК>2,0)	(Ванкоміцин + Риф) або гаті-, лево-, мокси- або спарфлоксацин		Для неменінгеальних інфекцій: п Ц III, IV; Ім; Мер; Х/д; лінезолід
Streptococcus pyogenes, групи A, B, C, G, F, S. milleri (constellatus, intermedius, anginosus)	Пеніцилін G або феноксиметилпеніцилін (дехто додає гентаміцин при тяжких інфекціях, викликаних стрептококами групи B)	Всі β-лактамні антибіотики, еритроміцин, Азитро, диритроміцин, Кларитро	У Франції, Фінляндії та Японії резистентність до макролідів була понад 50 %, але в Японії знизилась < 1 %
Vibrio cholerae	Докси, Ф/х	Ко-тр	Штам 0139 резистентний до Ко-тр
Vibrio parahemolyticus	Докси, Ф/х		
Vibrio vulnificus, alginolyticus, damsela	Докси + Цефтаз	Цефотаксим, Ф/х	ап АГ, часто у комбінації з Цефтаз
Yersinia enterocolitica	Ко-тр або Ф/х	П Ц III або ап АГ	
Yersinia pestis (чума)	Стрептоміцин, гентаміцин	Хлорамфенікол або Докси	Чутливі до Ф/х, цефіксиму, цефтріаксону, Ко-тр, тровафлоксацину – in vitro

Примітки:
[1] – ефективність цих агентів є більш варіабельною, порівняно із засобами вибору або альтернативними препаратами. Розподіл на "засіб вибору" та "альтернативний препарат" грунтується на визначенні чутливості in vitro, фармакокінетиці та багатьох інших факторах: місці застосування, функціях нирок, печінки; вартості препарату; [2] – "DOT" група – Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiomicron; **Ам/кл** – амоксицилін/клавуланат; **Амокси** – амоксицилін; **Амп** – ампіцилін; **Амп/сб** – ампіцилін/сульбактам; **ап АГ** – антипсевдомонадні аміноглікозиди; **ап Пен** – антипсевдомонадні пеніциліни; **Азитро** – азитроміцин; **Бл/інг** – бета-лактамний антибіотик/інгібітор бета-лактамаз (амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам); **Цефтаз** – цефтазидим; **Цип** – ципрофлоксацин; **Кларитро** – кларитроміцин; **Докси** – доксициклін; **Ф/х** – фторхінолони (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, еноксацин, пефлоксацин, левофлоксацин, але не спарфлоксацин); **Ім** – іміпенем + циластатин; **Мер** – меропенем; **п Ц** – парентеральні цефалоспорини; **Піп/тз** – піперацилін/тазобактам; **асфПен** – антистафілококові пеніциліни; **Х/д** – хінупристин/дальфопристин; **Риф** – рифампіцин: **Тк/кл** – тикарцилін/клавуланат; **Ко-тр** – ко-тримоксазол; **ап Ц** – антипсевдомонадні цефалоспорини.

Додаток 3. Режим дозування антибіотиків

Препарати	Дорослі	Діти	Новонароджені	Спосіб застосування
Пеніциліни, чутливі до β-лактамаз, неактивні відносно псевдомонад				
Бензилпеніциліну натрієва сіль * (пеніцилін G)	2-4 – 12-24 млн ОД/добу (4-6 ін'єкцій)	До 1 року – 50 000-100000 ОД/кг/добу (4-6 ін'єкцій). Після 1 року – 50 000 ОД/кг/добу (4-6 ін'єкцій)	1-й тиждень – 50 000 ОД/кг/ добу (2 ін'єкції); з 2-го тижня – 75 000 ОД/кг/добу (3 ін'єкції)	в/м, в/в
Бензилпеніцилину новокаїнова сіль * (прокаїн пеніцилін)	600 000-1200 000 ОД/добу (1-2 ін'єкції)	До 1 року – 50 000-100 000 ОД/кг/добу (1-2 ін'єкції). Після 1 року – 50 000 ОД/кг/добу (1-2 ін'єкції)	–	в/м
Біцилін-3 Біцилін - 5	0,6 млн ОД 1 раз на тиждень 1,5 млн ОД 1 раз на місяць	До 8 років – по 0,6 млн ОД 1 раз на 3 тижні; після 8 років – 1,2 млн ОД 1 раз на місяць	–	в/м
Феноксиметилпеніцилін * (пеніцилін V, кліацил, оспен)	400 000-1500 000 ОД/добу (3-4 приймання)	40 000-100 000 ОД/кг/добу (3-4 приймання)	40 000-100 000 ОД/кг/добу (3 приймання)	всередину
Бензатин бензилпеніцилін * (біцилін-1, ретарпен, екстенцилін)	1,2-2,4 млн ОД 1 раз/тиждень, 1 раз/місяць	До 12 років – 0,6 млн ОД щоденно, або 1 раз на 3 дні, або по 1,2 млн ОД кожних 2-4 тижні	–	в/м

Продовження дод. 3

Ампіцилін * (ампіцил, бродацилін, пенібрин, стандацилін)	1-2 г 3 рази/добу 0,5 г 4-6 разів/добу	50 мг/кг/добу (4 ін'єкції); 50 мг/кг/добу (4-6 приймань)	100 мг/кг добу (4 ін'єкції) -	в/в всередину
Амоксицилін * (альмацин, амоксил, оспамокс, амоксицилін-ріво, бактокс, В(Е)-мокс, грамокс, моксипен, оспамокс, флемоксин, хіконцил	1-2 г 3 рази/добу 0,5-1 г 3 рази/добу	30-50 мг/кг/добу (3 ін'єкції) 30-50 мг/кг/добу (3 приймання)	1-й тиждень – 50 мг/кг/добу (2 ін'єкції); з 2-го тижня – 100 мг/кг/добу (3 ін'єкції) -	в/в всередину
Пеніциліни, чутливі до β-лактамаз, активні відносно псевдомонад				
Азлоцилін (секуропен)	4-5 г 4 рази/добу	100-200-300 мг/кг/добу (4 ін'єкції)	1-й тиждень – 100-200 мг/кг/добу (2-3 ін'єкції); з 2-го тижня – 300 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	в/в краплинно, в/м
Карбеніцилін	4-8 г/добу (4-6 приймань) 20-30 г/добу (6 ін'єкцій)	50-100 мг/кг/добу (4-6 приймань); 250-400 мг/кг/добу (6 ін'єкцій)	- -	в/м в/в
Мезлоцилін	1,5-3 г 4 рази/добу	200-300 мг/кг/добу (4 ін'єкції)	1-й тиждень – 150-200 мг/кг/добу (3 ін'єкції); з 2-го тижня – 200-300 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	в/в краплинно та струминно; в/м (рідко)
Піперацилін	2-4- г 4 рази/добу	200-300 мг/кг/добу (4 ін'єкції)	200-300 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	в/в краплинно

"Захищені" пеніциліни				
Амоксицилін/клавуланат * (амоклан форте, амоксиклав, аугментин, енханцин, курам)	0,25-1,0 г 3 рази/добу 1-2 г 3 рази/добу	Після 1 року – 40-50 мг/кг/добу (3 приймання). До 1 року – 80 мг/кг/добу (2-3 ін'єкції). Після 1 року – 60 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	- 100 мг/кг/добу (у 3 ін'єкції)	всередину в/в
Ампіцилін/сульбактам * (сультаміцилін – для приймання всередину, уназин – для в/в введення)	0,375-0,750 г 2 рази/добу 0,75-3,0 г 3-4 рази/добу	Після 1 року – 50 мг/кг/добу (2 приймання) Після 1 року – 50-100 мг/кг/добу (3-4 ін'єкції)	- 150 мг/кг/добу (2 ін'єкції)	всередину в/в
Піперацилін/тазобактам (тазоцин)	3,375 г 4 рази/добу або 4,5 г 3 рази/добу	Після 12 років – 2,25 г 4 рази/добу або 4,5 г 3 рази/добу	-	в/в краплинно
Тикарцилін/клавуланат (тиментин)	3,1 г 4-6 разів/добу	Після 12 років – 3,1 г 4-6 разів/добу	-	в/в
Напівсинтетичні пеніциліназорезистентні пеніциліни				
Оксацилін *	0,5-1 г 4 рази/добу 1-2 г 4 рази/добу	50-100 мг/кг/добу (4 приймання) 50-100 мг/кг/добу (4 ін'єкції)	- 1-й тиждень – 50 мг/кг/добу (3 ін'єкції); з 2-го тижня – 100 мг/кг/добу (4 ін'єкції)	всередину в/в

Нафцилін	1-2 г 6 разів/добу	30 мг/кг 4 рази на добу (але не більше 10 г на добу)	Протягом семи днів по 25 мг/кг через 12 год. З 8-го дня – по 37 мг/кг через 6 год.	в/в, в/м
Цефалоспорини				
Цефазолін (I)* (золфін, іфізол, кефзол, рефлін, тотацеф, цезолін)	0,5-2 г 3 рази/добу	50-100 мг/кг/добу (2-3 ін'єкції)	50-100 мг/кг/добу (2-3 ін'єкції)	в/в, в/м
Цефалотин (I)	0,5-2 г 4 рази/добу (в/м на 1 ін'єкцію не більше 0,5 г!)	50-100 мг/кг/добу (3-4 ін'єкції)	5-100 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	в/в, в/м
Цефрадин (I)* (сефрил А)	0,5-2 г 4 рази/добу			в/в, в/м
Цефамандол (II) * (мандол)	1-2 г 3-4 рази/добу	50-150 мг/кг/добу (3-4 ін'єкції)	50-150мг/кг/добу (3 ін'єкції)	в/в, в/м
Цефметазол (II)	2 г 2-4 рази/добу			в/в
Цефокситин (II)* (мефоксин)	1-2 г 3-4 рази/добу	20-4- мг/кг 3-4 рази на добу	1-й тиждень життя: 20-40 мг/кг 2 рази/добу; з 2-го тижня: 20-40 мг/кг 3 рази/добу	в/в, в/м (після 3-х місяців життя)
Цефуроксим (II)* (зинацеф, йокель)	0,75-1,5 г 3 рази/добу	50-100 мг/кг/добу (3-4 ін'єкції)	50-100 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	в/м, в/в
Цефотіам (II)	2 г 2-3 рази/добу	50-100 мг/кг/добу (3-4 ін'єкції)	60 мг/кг/добу (2-4 ін'єкції)	в/м, в/в

Продовження дод. 3

Цефотаксим (III)* (клафоран, спірозин В/В (В/М), талцеф, тарцефоксим R, факоцеф, цефантрал, цефотаксим)	2 г 3-4 рази/добу	50-100 мг/кг/добу (2-3 ін'єкції)	50-100 мг/кг/добу (2 ін'єкції)	в/в, в/м
Цефсулодин (III)	2 г 3 рази/добу	20-50 мг/кг/добу (2-3 ін'єкції)	60 мг/кг добу (2-4 ін'єкції)	в/в, в/м
Цефтазидим (III)* (фортум)	2 г 3 рази/добу	75-100 мг/кг/добу (2-3 ін'єкції)	50-100 мг/кг/добу (2 ін'єкції)	в/в, в/м
Цефтріаксон (III)* (іфіцеф, лендацин, офрамакс, роцефін)	2-4 г 1 раз/добу	20-80 мг/кг/добу (1 ін'єкція)	2 тижні – 50 мг/кг/добу (вища доза) (1 ін'єкція). Після 2 тижнів – 50-80 мг/кг/добу (1 ін'єкція)	в/в, в/м
Цефоперазон (III) * (медоцеф, цефобід)	2-4-8 г/добу (2 ін'єкції)	50-200 мг/кг/добу (2 ін'єкції)	50-200 мг/кг/добу (2 ін'єкції)	в/в, в/м
Цефепім (IV)* (максипім)	1-2 г 2 рази/добу	Після 13 років – 1 г 2 рази на добу	-	в/в, в/м
Цефпіром (IV) * (кейтен)	1-2 г 2 рази/добу	-	-	в/в струминно або краплинно
Цефалексин (I) * (лексин, орацеф, оспексин, споридекс)	1 г 4 рази/добу	50-100 мг/кг/добу (4 приймання)	40-60 мг/кг/добу (3 приймання)	всередину
Цефадроксил (I) * (біодроксил, дурацеф)	1 г 2 рази/добу	50-100 мг/кг/добу (2 приймання)	З 2-го місяця –50 мг/кг/-добу (2 приймання)	всередину

Продовження дод. 3

Цефрадин (I)	0,25-0,5 г 4 рази/добу	-	-	всередину
Цефаклор (II) * (альфацет, біклор, верцеф, цеклор)	0,5-1 г 3 рази/добу	20-40 мг/кг/добу (3 приймання)	30-50 мг/кг/добу (3 приймання)	всередину
Цефпрозил (II)	0,5 г 2 рази/добу	-	-	всередину
Цефуроксим – аксетил (II) * (зіннат)	0,5 г 2 рази/добу	20-30 мг/кг/добу (2 приймання)	з 4-го місяця – 20-30 мг/кг/добу (2 приймання)	всередину
Цефетамет – пивоксил (III)	0,5 г 2 рази/добу	10 мг/кг/добу (2 приймання)	-	всередину
Цефіксим (III) *	0,4 г 1 раз/добу	8-10 мг/кг/добу (1 приймання)	-	всередину
Цефподоксим (III)	0,2-0,4 г 2 рази/добу	-	-	всередину
Цефтибутен (III) * (цедекс)	0,2 г 2 рази/добу (дорослі і діти після 10 років)	У віці 1-10 років – 9 мг/кг/добу (але не більше 400 мг/добу)	-	всередину
Монобактами				
Азтреонам * (азактам)	1-2 г 3 рази/добу	30-50 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	30-50 мг/кг/добу (2 ін'єкції)	в/в, в/м
Карбапенеми (тієнаміцини)				
Іміпенем/циластатин * (тієнам)	0,5-1 г 3-4 рази/добу	50 мг/кг/добу (4 ін'єкції)	з 4-го місяця – 50 мг/кг/добу (4 ін'єкції)	в/в
Меропенем * (меронем)	0,5-2 г 3 рази/добу	У віці 1-12 років – 10-12 мг/кг (до 40 мг/кг) 3 рази/добу	Від 3 до 12 міс. – 10-12 мг/кг 3 рази/добу	в/в, в/м

Продовження дод. 3

Макроліди, азаліди, стрептограміни				
Еритроміцин * (альтроцин-S; ей-ритроміцин)	0,5 г 4 рази/добу 0,5-1 г 4 рази/добу	40-50 мг/кг/добу (4 приймання) 20-50 мг/кг/добу (2-4 ін'єкції)	- 10-20 мг/кг/добу (2-3 ін'єкції)	всередину в/в
Кларитроміцин * (клабакс, клацид, фромілід)	0,25-0,5 г 2 рази/добу	7,5-15 мг/кг/добу (2 приймання)	-	всередину, в/в
Рокситроміцин * (БД-рокс, реніцин, роксибід, роксид)	150 мг 2 рази/добу	5 мг/кг/добу (2 приймання)	-	всередину
Мідекаміцин * (макропен)	400 мг 3 рази/добу	1-12 років – 30-50 мг/кг/добу (3 приймання)	30-40 мг/кг/добу (2 приймання суспензії)	всередину
Йозаміцин * (вільпрафен)	Перша разова доза – 1г, потім – 1-1,5 г/добу	30-50 мг/кг/добу (3 приймання суспензії)	Після 3 місяців – 30-50 мг/кг/добу (3 приймання суспензії)	всередину
Азитроміцин * (азивок, азином, зи-макс, зомакс, сумамед)	0,5 г 1 раз/добу	10 мг/кг/добу (1 приймання)	-	всередину, в/в
Спіраміцин* (роваміцин)	6-9 млн МО/добу (2-3 приймання) 4,5-9 млн МО/добу (3 ін'єкції)	Маса тіла – понад 20 кг: 1,5 млн МО/10 кг маси/добу (2-3 приймання) маса тіла 10-20 кг: 1,5-3 млн МО/добу (2-3 приймання) маса тіла менше 10 кг: 0,75-1,5 млн МО/добу (2-3 приймання)	-	всередину, в/в (тільки дорослим!)

Продовження дод. 3

Пристінаміцин (піостацин)	по 1 г 2-3 рази/добу	-	-	всередину
Лінкозаміди				
Лінкоміцин * (лінкоцин)	0,5 г 3-4 рази/добу 0,6 г 3 рази/добу	30-60 мг/кг (2-3 приймання) 10-20 мг/кг (3 ін'єкції)	- 10-20 мг/кг (3 ін'єкції)	всередину в/в крапельно, в/м
Кліндаміцин * (далацин, кліміцин)	300 мг 3-4 рази/добу 600 мг 3-4 рази/добу	10-40 мг/кг/добу (4 приймання) 15-40 мг/кг/добу (3-4 ін'єкції)	1-й тиждень – 15 мг/кг/добу (3 ін'єкції) з 2-го тижня – 20 мг/кг/добу (3-4 ін'єкції)	всередину в/в
Тетрацикліни				
Тетрациклін *, тетрацикліну гідрохлорид *	0,5-1 г 3-4 рази/добу	Після 8 років – 25-50 мг/кг/добу (4 приймання)	Протипоказаний	всередину
Доксициклін * (вібраміцин, доксал, доксибене, задорин, медоміцин, спектрадокс,тетрадокс, умідокс, юнідокс солютаб)	1-й день – 200 мг, потім по 100-200 мг 1 раз/добу	Після 8 років – 5 мг/кг/добу (2 приймання); 1-й день – 5 мг/кг, потім по 1,5-5 мг/кг/добу (2 ін'єкції)	Протипоказаний	всередину в/в
Метациклін *	0,6-1,2 г/добу (2-3 приймання)	8-12 років – 7,5-15 мг/кг/добу (2-3 приймання)	- " -	всередину
Міноциклін	1-й день – 200 мг, потім 200 мг 1 раз/добу або 100 мг 2 рази/добу	Після 8 років – 5 мг/кг/добу (2 приймання)	- " -	всередину, в/в

Продовження дод. 3

Аміноглікозиди				
Амікацин * (амікін, фарциклін, флекселіт)	10-15 мг/кг/добу (2-3 ін'єкції)	15 мг/кг/добу (2-3 ін'єкції)	1-й тиждень – 15 мг/кг/добу (2 ін'єкції) з 2-го тижня – 10 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	в/в, в/м
Гентаміцин * (гараміцин, гентаміцен, генцин)	2-5 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	5-7,5 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	1-й тиждень 5 мг/кг/добу (2 ін'єкції);з 2-го тижня 7,5 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	в/в, в/м
Канаміцин	7,5-10 мг/кг/добу (2 ін'єкції)	7,5-10 мг/кг/добу (2-3 ін'єкції)	-	в/м
Сизоміцин *	2-3- мг/кг/добу (2 ін'єкції)	3 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	4 мг/кг/добу 2 ін'єкції);	в/м, в/в краплинно
Спектиноміцин * (кірин, тробіцин)				в/м
Нетилміцин * (нетроміцин)	4-7,5 мг/кг/добу (1-3 ін'єкції)	6-7,5 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	1-й тиждень – 6 мг/кг/добу (2 ін'єкції); з 2-го тижня – 7,5-9 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	в/в, в/м
Тобраміцин * (бруламіцин, небцин)	3-5 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	5-7,5 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	1-й тиждень – 5мг/кг/добу (2 ін'єкції); з 2-го тижня – 7,5 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	в/в, в/м

Продовження дод. 3

Хлорамфеніколи				
Хлорамфенікол * (левоміцетин, синтоміцин, хлорсіг)	0,5 г 3-4 рази/добу 0,5 г 3-4 рази/добу	50-100 мг/кг/добу (4 приймання); 50-100 мг/кг/добу (4 ін'єкції)	- Перші 2 тижні – 25 мг/кг/добу (1 ін'єкція); 3-4 тижні – 50 мг/кг/добу (2 ін'єкції)	всередину в/в
Глікопептидні антибіотики				
Ванкоміцин * (ванкоцин, ванміксан, едицин)	1 г 2 рази/добу або 0,5 г 4 рази/добу	40 мг/кг/добу (2-3 ін'єкції)	1-й тиждень 20мг/кг/добу (2 ін'єкції); з 2-го тижня 30мг/кг/добу (3 ін'єкції)	в/в
Тейкопланін (таргоцид)	Початкова доза – 800 мг/добу; підтримуюча – 400 мг/добу	Початкова доза – 10 мг/кг 3 рази/добу; підтримуюча – 10 мг/кг 1 раз/добу	Початкова доза – 16 мг/кг 1 раз/добу; підтримуюча – 8 мг/кг 1 раз/добу	в/в, в/м
Фторхінолони				
Офлоксацин* (заноцин, таривід)	200-400 мг 2 рази/добу	-	-	всередину, в/в

Ципрофлоксацин* (афеноксин, іфіципро, медоциприн, сифлокс, цефобак, ципринол, ципробай, ципробід, ципровін, ципролет, ципром-250, ципронат, ципропол, ципроспес, ципроцинал, цитерал, циторовенот, цифран, цилоксан)	250-500 мг/кг 2 рази/добу (легкий перебіг інфекцій); 750 мг 2 рази/добу (тяжкий перебіг інфекцій); 200 мг 2 рази/добу (легкий перебіг інфекцій); 400 мг 2 рази/добу (тяжкий перебіг інфекцій)			всередину в/в
Левофлоксацин* (таванік)	250-500 мг/добу (2 приймання)	-	-	всередину, в/в
Ломефлоксацин* (ломадей)	400 мг/добу (2 приймання)	-	-	всередину
Моксифлоксацин* (авелокс)	400 мг/добу (2 приймання)	-	-	всередину
Норфлоксацин* (негафлокс, ноліцин, норбактин, норилет, нормакс, софазин, уробацид, шиброксин, ютибід)	200-400-600 мг 2 рази/добу	-	-	всередину
Пефлоксацин* (абактал, пелокс-400, юнікпеф)	400-600 мг 2 рази/добу	-	-	всередину

Інші антибіотики				
Фосфоміцин* (монурал)	3-5 г 2-3 рази/добу	100-200 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	100-250 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	в/в
Фузидин натрію*	0,5 г 3 рази/добу	20-30 мг/кг/добу (4 приймання)	-	всередину
	-	-	1-й тиждень життя: 20 мг/кг/добу (4 ін'єкції); з 2-го тижня: 30-45 мг/кг/добу (3 ін'єкції)	в/в

Примітка. * – позначено препарати, зареєстровані в Україні.

Додаток 4. **Тривалість антибактеріальної терапії в імунокомпетентних пацієнтів**
(The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2001)

Клінічна ситуація		Тривалість лікування (дні)
локалізація	клінічний діагноз	
Кров	Бактеріємія з вогнищем інфекції, яке можна ліквідувати (не ендокардит)	10-14
Кістки	Остеомієліт у дорослих: - гострий; - хронічний. Остеомієліт у дітей: - гострий (Staphylococcus і Enterobacteriaceae); - гострий (Streptococcus, Meningococcus, H.influenzae)	 42 до нормалізації ШОЕ (часто понад 3 міс.) 21 14
Вухо	Середній отит із перфорацією	10 (чи 1 раз цефтріаксон)
	Останні дослідження свідчать про ефективність 5-денного лікування неускладненого середнього отиту "короткодіючими" антибіотиками	
Ендокард	Інфекційний ендокардит природних клапанів серця, викликаний: S. viridans Enterococcus spp. S. aureus	 14-28 28-42 14-28
Шлунково-кишковий тракт	Бацилярна дизентерія (шигельозна) / Діарея мандрівників Тифоїдна лихоманка (S. typhi) Helicobacter pylori	3 14 (цефтріаксон) 5-7 (фторхінолони) 14 (хлорамфенікол) 10-14

Продовження дод. 4

Статева система	Негонорейний уретрит або гнійний цервіцит	7 днів доксицикліну або разове приймання азитроміцину
	Запальний процес органів малого таза	14
Серце	Перикардит (гнійний)	28
Суглоби	Септичний артрит (негонококовий) - дорослі	14-28
	- діти	як лікування остеомієліту
	Гонококовий артрит (дисемінована гонококова інфекція)	7
Нирки	Цистит (сечовий міхур – бактеріурія)	3
	Пієлонефрит	14 (7 днів лікування ципрофлоксацином)
	- рецидивуючий (через 14 днів після одужання)	42
Легені	Пневмонія (пневмококи)	Не менше 3-5 днів після нормалізації температури
	Пневмонія (ентеробактерії або псевдомонади)	21, часто до 42
	Пневмонія (стафілококи)	21-28
	Пневмоцистна пневмонія у хворих на СНІД	21
	Інші імунодефіцитні ситуації	14
	Легіонела, мікоплазми, хламідії	14-21
	Абсцес легені	Звичайно 28-42
Оболонки головного мозку	Менінгіт, викликаний: N. meningitidis	5-7
	H. influenzae	7
	Listeria meningoencephalitis	14-21 (довше – при імунодефіциті)
	(стрептококи групи В)	

Продовження дод. 4

Полісистемні процеси	Бруцельоз Туляремія	42 (протягом перших 7-14 днів додати стрептоміцин або гентаміцин) 7-14
М'язи	Газова гангрена (клостридії)	10
Глотка	Стрептококовий (група А) фарингіт Дифтерія: - плівкова; - бацилоносійство	10 (Ц II, III), азитроміцин ефективний при 5-денному застосуванні 7-14 7
Простата	Хронічний простатит	30-90 (ко-тримоксазол) 28-42 (фторхінолони)
Придаткові пазухи	Гострий синусит	10-14
Шкіра	Целюліт	3 дні після зникнення гострого запалення

Додаток 5. Особливості розподілу і виведення деяких антибіотиків

Антибіотики	Порівняльний ступінь проникнення або екскреції антибіотиків					
	тканини	плевральний ексудат	перитонеальний ексудат	ліквор	сеча	жовч
Бензилпеніцилін, феноксиметилпеніцилін	++	++	++	+	+++	++
Оксацилін, диклоксацилін	++	++	++	+	+++	++
Метицилін	++	++	++	±	+++	++
Ампіцилін	++	++	++	+	+++	++
Карбеніцилін	++	++	++	+	+++	++
Цефалоспорини I покоління	++	++	++	+	+++	++ метаболізм у печінці
Еритроміцин	++	++	++	±	++	+++
Лінкоміцин	++	++	++	±	++	+++
Фузидин	++	++	++	±	+	+++
Стрептоміцин	++	++	++	+	++	+
Канаміцин	+	+	+	±	+++	+
Амікацин	+	+	+	±	+++	+
Гентаміцин	+	+	+	±	+++	±
Тобраміцин	+	+	+	±	+++	±
Сизоміцин	+	+	+	±	+++	±
Тетрацикліни	+	+	+	±	+	+++
Левоміцетин	+	+	+	+	+	+
Поліміксини	±	±	±	-	+	±
Рифампіцин	+	+	+	+	+	+++
Бісептол	+	+	+	+	+	+

Умовні позначки: "+++" – добре проникнення у тканини й рідини або переважна екскреція із сечею та жовчю; "++" – виражене проникнення (терапевтичні концентрації антибіотика); "+" – слабке проникнення; "±" – знаходять сліди антибіотика; "-" – не проникає.

Додаток 6. **Антимікробні препарати, на всмоктування яких може впливати їжа**

Препарати	Лікарська форма	Вплив на всмоктування	Механізм
Амоксицилін	Капсули	Зменшується	Сповільнення евакуації з шлунка
Ампіцилін	Капсули	Зменшується	Сповільнення евакуації з шлунка
Грізеофульвін	Таблетки	Посилюється	Високий вміст жирів у їжі
Еритроміцин	Капсули, таблетки	Зменшується	Збільшення pH у шлунку
Еритроміцину стеарат	Таблетки	Зменшується	Сповільнення евакуації з шлунка
Ізоніазид	Таблетки	Зменшується	Збільшення pH у шлунку
Кетоконазол	Таблетки	Зменшується	Невідомий
Лінкоміцин	Капсули	Зменшується	Невідомий
Мебендазол	Таблетки	Посилюється	Невідомий
Метронідазол	Таблетки	Сповільнюється	Невідомий
Нафцилін	Таблетки	Зменшується	Зміни pH у шлунку
Нітрофурантоїн	Капсули, таблетки	Посилюється	Сповільнення евакуації з шлунка
Пеніцилін G та V	Таблетки	Зменшується	Сповільнення евакуації з шлунка
Рифампіцин	Капсули	Зменшується	Невідомий
Сульфаніламіди	Суспензія	Сповільнюється	Утворення фізичного бар'єру або сповільнення евакуації з шлунка
Тетрациклін	Капсули	Зменшується	Утворення комплексів з полівалентними катіонами
Цефаклор	Капсули, суспензія	Сповільнюється	Невідомий
Цефалексин	Капсули, суспензія	Сповільнюється Зменшується	Невідомий Невідомий

Додаток 7. Антимікробні препарати для вагітних і після пологів

Препарати	Категорія[1]	Проникнення через плаценту (%)	Годування груддю	Побічні ефекти у матері та плода
1	2	3	4	5
Антибактеріальні				
Бета-лактамні				
Азтреонам	Б	+	Продовжити	Відсутні
Іміпенем, меропенем	В	33	Продовжити, призначати з обережністю	Відсутні
Пеніциліни	Б	10-100	Продовжити	Відсутні
Пеніциліни + інгібітори бета-лактамаз	-	10-100	Продовжити, призначати з обережністю	Відсутні, призначати з обережністю
Цефалоспорини	Б	10-40	Продовжити	Відсутні
Аміноглікозиди				
Амікацин	Г	16	Продовжити	Ототоксичність
Гентаміцин	В	32-42	Припинити	Ототоксичність
Канаміцин	Г	16-50	Продовжити	Ототоксичність, Нефротоксичність
Нетилміцин	Г	+	Припинити	Ототоксичність
Тобраміцин	Г	15	Продовжити	Ототоксичність, Нефротоксичність
Макроліди				
Азитроміцин	В	+	Припинити	Протипоказаний у І триместрі
Еритроміцин	Б	5-20	Продовжити	Відсутні
Кларитроміцин	Г	+	Припинити	Тератогенний у дослідах на мавпах

Продовження дод. 7

Лінкозаміди				
Кліндаміцин	-	6-46	Припинити	Припинити
Різних груп				
Ванкоміцин	Б	+	Продовжити	Відсутні
Метронідазол	Б	+	Припинити	Протипоказаний у першому триместрі
Нітрофурантоїн	-	40-90	Припинити	Гемоліз при дефіциті Г-6-ФД
Сульфаніламіди	В	70-90	Припинити	Ядерна жовтяниця і гемоліз при дефіциті Г-6-ФД
Триметоприм / сульфаметоксазол (бі-септол, котримоксазол)	Х	30-100	Припинити	Ембріотоксичність, тератогенність. Протипоказаний вагітним
Тетрацикліни	Г	50-100	Припинити	Порушення розвитку кісток і зубів. Протипоказані у першому триместрі. Токсична жирова дистрофія печінки у матері
Фторхінолони	В	80-90	Припинити	Можлива артропатія
Хлорамфенікол	-	30-80	Припинити	Протипоказаний вагітним. У пологах синдром «сірої дитини»
Антимікобактеріальні				
Ізоніазид	В	100	Продовжити	Відсутні
Піразинамід	В	+	Продовжити	Відсутні

Продовження дод. 7

Рифампіцин	В	33	Припинити	Кровотеча у новонароджених. Ураження печінки матері та плода
Стрептоміцин	Г	10-40	Припинити	Ототоксичність (у 16 % глухота). Протипоказаний у першому триместрі
Етамбутол	Х	30	Припинити	Використовують за життєвими показаннями
Протигрибкові				
Амфотерицин В	Б	+	Продовжити, призначати з обережністю	Можливі викидні
Гризеофульвін	Г	+	Припинити	Протипоказаний у першому триместрі
Ітраконазол	В	+	Припинити	Протипоказаний
Кетоконазол	В	+	Припинити	Протипоказаний
Флуконазол	В	+	Припинити	Протипоказаний
Антипаразитарні				
Мебендазол	В	+	Продовжити	Відсутні
Мефлохін	В	?	Продовжити, з обережністю	Відсутні
Піриметамін	В	+	Припинити	Протипоказаний у першому триместрі
Примахін	-	+	Продовжити	Гемоліз при дефіциті Г-6-ФД
Хінін	Х	30	Продовжити	Тератогенність
Хлорохін	-	+	Продовжити	При профілактиці малярії відсутні

Продовження дод. 7

Противірусні				
Ремантадин	В	+	Припинити	Дослідження не проводились
Ацикловір	Б	70	Продовжити	Відсутні
Ганцикловір	В	+	Припинити	Канцерогенність у тварин
Диданозин	Б	+	Припинити	-
Зальцитабін	В	+	Припинити	Застосовують тільки при надійній контрацепції
Зидовудин	В	100	Продовжити	Відсутні

Примітки: [1] – розроблені FDA категорії ризику: Б – у дослідах на тваринах препарат безпечний, але клінічні випробовування не завершено або у дослідах на тваринах препарат токсичний, а у клінічних випробовуваннях безпечний; В – у дослідах на тваринах препарат токсичний, клінічні випробовування не завершено, але користь може переважати над ризиком; Г – у клінічних випробовуваннях препарат токсичний, але користь може переважати над ризиком; Х – у клінічних випробовуваннях препарат має тератогенну дію, ризик переважає; "-" – немає даних.

Додаток 8. **Антимікробні засоби при менінгіті: проникнення через гематоенцефалічний бар'єр**

(The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2001; зі змінами)

Препарати	Досягнення терапевтичного рівня у ЦСР	ЦСР/сироватка [1] (%)
1	2	3
Антибактеріальні		
Пеніциліни		
Ампіцилін	+	13-14
Бензилпеніцилін (у високій дозі)	+ [2]	5-10
Мезлоцилін [2] - при псевдомонадній інфекції	+ [3] –	3-20
Нафцилін	+	9-20
Піперацилін - при псевдомонадній інфекції	± [3] –	30
Тикарцилін	± [3]	40
Цефалоспорини (неактивні відносно Listeria spp.)		
Цефазолін	-	1-4
Цефепім	+	10
Цефокситин	±	3
Цефотаксим	+	10
Цефтазидим	+	20-40
Цефтріаксон	+	8-16
Цефуроксим	+	17-88
Інші бета-лактамні антибіотики		
Азтреонам	±	3-52
Іміпенем Меропенем	+ [4] +	85 21
Аміноглікозиди	– [3]	0-30
Макроліди		
Еритроміцин (Кларитроміцин, Азитроміцин)	–	2-13 (для еритроміцину)
Фторхінолони		
Ципрофлоксацин	+ [5]	26
Левофлоксацин	+	30-50

Продовження дод. 8

1	2	3
Гатифлоксацин	Вивчається	36
Тровафлоксацин	Вивчається	23
Інші антибактеріальні засоби		
Ванкоміцин	– [7]	7-14
Метронідазол	+	30-100
Сульфізоксазол[4]	+ [6]	80
Ко-тримоксазол	+ [6]	< 41
Хлорамфенікол у вену	+	45-89
Кліндаміцин	-	< 1
Антимікобактеріальні		
Ізоніазид	+	20-90
Піразинамід	+	85-100
Рифампіцин	+	7-56
Циклосерин	+	80-100
Етамбутол	–	25-50
Протигрибкові		
Амфотерицин В	–	0
Ітраконазол	–	0
Кетоконазол	–	5
Флуконазол	+	50-94
Флуцитозин	+	60-100
Противірусні [8]		
Абакавір	Немає даних	18
Ацикловір	+	50
Ганцикловір	+	41
Диданозин Ламівудин	+ немає даних	12-85 6-11
Зальцитабін	+	9-37
Зидовудин	+	60
Ставудин	+	16-97
Фоскарнет	+	13-103

Примітки: ’’ + ’’ – досягає терапевтичного рівня;
’’ ± ’’ – не завжди досягає терапевтичного рівня;
’’ – ’’ – не досягає терапевтичного рівня;
відсутність позначень – немає даних.
[1] – співвідношення рівнів ліків у ЦСР (церебро-спинальній рідині) та сироватці при менінгіті (як правило, для досягнення бактерицидного ефекту кон-

центрація у ЦСР повинна у 10 і більше разів перевищувати МІК); [2] – не стосується стійкого до пеніциліну S. pneumoniae; [3] – не стосується менінгіту, викликаного P. aeruginosa; досягає лише граничного рівня при інфекції, викликаній ентеробактеріями; при менінгіті, який викликаний ентеробактеріями, гентаміцин (5-10 мг) необхідно додатково вводити інтратекально. [4] – уникати застосування при менінгіті, тому що знижує судомний поріг; [5] – концентрація недостатня для стрептококів; [6] – більшість нейсерій не чутливі. Не досягає у ЦСР рівня, бактерицидного для ентеробактерій; [7] – при резистентних пневмококах потребує застосування у більших дозах; [8] – дані не відносяться до ситуацій, де є менінгіт.

Треба пам'ятати:

- проникність гематоенцефалічного бар'єру при менінгіті зростає, а на фоні глюкокортикоїдів знижується;
- препарати, розчинні у жирах, краще проникають у ЦСР;
- бета-лактами знижують судомний поріг;
- ефективність терапії залежить від дози препарату й чутливості збудника; максимальний бактерицидний ефект досягається при такому рівні антибіотика в ЦСР, який перевищує МІК у 10 і більше разів;
- препарати, які вводять інтратекально: амфотерицин В, ванкоміцин, гентаміцин, еритроміцин.

Додаток 9. **Комбіноване застосування двох антимікробних препаратів** (О.Б. Черномордик, 1983)

Препарат	Пеніцилін	Оксацилін	Ампіцилін	Еритроміцин	Олеандоміцин	Лінкоміцин	Фузидин	Ристоміцин	Стрептоміцин	Цепорин	Гентаміцин
Пеніцилін		+	++	++	++	++	++	++	+	+	++
Оксацилін і диклоксацилін	+		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	+++
Ампіцилін	++	+++		+	+	+	+++	+++	+	++	+++
Еритроміцин	++	+++	+		±	±	+++	+	+*	++	+++
Олеандоміцин	++	+++	+	±		±	+++	+	+	+++	+++
Лінкоміцин	++	+++	+	±	±		+++	+++	+	+++	+++
Фузидин-натрій	++	+++	+++	+++	+++	+++		+++	+	+++	+++
Ристоміцин	++	+++	+++	+	+	+++	+++		–*	+	–
Стрептоміцин	+	+	+	+	+	+	+	–*		+	–
Гентаміцин	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	–	–	–	
Мономіцин і неоміцин	+	+	+	+	+	+	+	–*	–	–	–
Канаміцин	++	++	++	++	++	++	++	–*	–	–	–
Поліміксини	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	–	–
Тетрацикліни	±	+	+	+++	+++	++	++	++	+	+	++
Левоміцетин	±	+	+	++	++	++	++	-	+	+	++
Рифампіцин	–*	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++
Нітрофурани	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	–*	++	+++	+++
Невіграмон	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++
Нітроксолін	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++
Сульфаніламіди	++	++	++	+	+	++	++	–	+	–	+

Продовження дод. 9

Препарати	Моно-міцин	Кана-міцин	Полі-міксини	Тетра-цикліни	Лево-міцетин	Рифам-піцин	Нітро-фурани	Невіг-рамон	5-НОК	Суль-фаніламіди
Пеніцилін	+	++	++	+	+	–*	++	++	++	++
Оксацилін і диклоксацилін	+	++	+++	+	+	++	+++	+++	+++	++
Ампіцилін	+	++	+++	+	+	+++	+++	+++	+++	++
Еритроміцин	+	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+
Олеандоміцин	+	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+
Лінкоміцин	+	++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++
Фузидин-натрій	+	++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	++
Ристоміцин	–*	–*	++	++	–	+++	–*	++	++	–
Стрептоміцин	–	–	+	+	+	+++	++	++	++	+
Гентаміцин	–	–	–	++	++	++	+++	+++	+++	+
Мономіцин і неоміцин		–	–	–	–	++	+	+	+	–
Канаміцин	–		–	–	+	++	++	++	++	+
Поліміксини	–	–		+	+	++	+++	++	++	++
Тетрацикліни	–	–	+		+	++	++	++	++	–*
Левоміцетин	–	+	+	+		++	+	++	++	++
Рифампіцин	++	++	++	++	++		+++	+++	+++	++
Нітрофурани	+	++	+++	++	+	+++		++*	+++	++
Невіграмон	+	++	++	++	++	+++	–*		+++	++
Нітроксолін	+	++	++	++	++	+++	+++	+++		++
Сульфаніламіди	–	+	++	++	–	++	++	++	++	

Примітки: ''+++'' і ''++'' – поєднання рекомендується при наявності показань; ''+'' – допустиме; ''+ –'' – малоефективне (деколи можливий антагонізм); ''–'' – недопустиме; * – визнається не всіма авторами.

Додаток 10. **Сумісність антибіотиків** (рекламний проспект Ranbaxy Laboratories Ltd)

Препарати	Пеніциліни	Цефалоспорини	Макроліди	Тетрацикліни	Левоміцетин	Стрептоміцин	Фторхінолон	Канаміцин	Гентаміцин	Лінкоміцин	Рифампіцин	Метронідазол	Сульфаніламіди	Карбапенеми	Поліміксин	Діоксидин
Енханцин	++	++	-	-	-	++	+	++	++	-	+	+	++		+	++
Рефлін Споридекс Верцеф Офрамакс	++		-	-	-	++	+	++	++	-	+	+	++	+	+	++
Клабакс	-	-		++	++	-		-	-	+	+	+	+			+
Тетрацикліни	-	-	++		++	+		+	+	++	+		++			++
Левоміцетин	-	-	++	++		+		+	+	++			.			+
Стрептоміцин	++	++	-	+	+			.	.	+			++			++
Заноцин, Цифран, Норбактин	++	++						+	+		+	++				
Канаміцин	++	++	-	+	+	.	+		.	+	+	+	++	+		++
Гентаміцин	++	++	-	+	+	.	+	.		-	+	+	++	+		++
Лінкоміцин	-	-	+	++	++	+		+	-		+		+		+	+
Рифампіцин	+	+	+	+			+	+	+	+					+	
Метронідазол	+	+	+				++	+	+							
Ранкотрим	++	++	+	++	.	++		++	++	+						+
Карбапенеми		+						+	+							
Поліміксин	+	+								+	+					
Діоксидин	++	++	+	++	+	++		++	++	+			+			

Примітки: “++” – підсилення дії; “+” – незначне підсилення дії; “-“ – послаблення дії; “.” - підсилення токсичності; енханцин – амоксицилін/клавуланат; рефлін – цефазолін (Ц I); споридекс – цефалексин (Ц I); верцеф – цефаклор (Ц II); офрамакс – цефтріаксон (Ц III); клабакс – кларитроміцин; заноцин – офлоксацин; цифран – ципрофлоксацин; норбактин – норфлоксацин; ранкотрим – ко-тримоксазол.

Додаток 11. **Несумісність антибіотиків та деяких препаратів у інфузійних розчинах** (A.F. de Almeida, 1991)

Препарати	Ампіцилін	Карбеніцилін	Цефалотин	Цефалоридин	Хлорамфенікол	Клоксацилін	Еритроміцин	Гентаміцин	Канаміцин	Лінкоміцин	Метицилін	Новобіоцин	Пеніцилін G	Поліміксин	Стрептоміцин	Тетрациклін	Ванкоміцин	Гепарин	Гідрокортизон
Ампіцилін																			
Карбеніцилін																			
Цефалотин																			
Цефалоридин	С	С																	
Хлорамфенікол	С	Н	С	С															
Клоксацилін				С	С														
Еритроміцин	Н	Н	Н		Н	Н													
Гентаміцин	Н	Н	Н			Н													
Канаміцин	Н	Н	Н	С	С	С													
Лінкоміцин	Н	Н	Н	Н	С	С			Н										
Метицилін			С	С	С		Н	С	Н	С									
Новобіоцин	С	С			Н	С	Н		Н	Н	С								
Пеніцилін G			Н		С		Н		С	Н									
Поліміксин	Н	С	Н		Н	Н	С		С	С	С		С						
Стрептоміцин	С	Н		С		С	Н			С	С	Н							
Тетрациклін	Н	Н	Н	С	Н	Н	Н		С	С	Н	Н	Н	Н					
Ванкоміцин					Н						Н	Н	Н						
Гепарин			С	С	С		Н	Н	Н		С	Н		Н	Н	Н	Н		
Гідрокортизон			С	С	Н		С		Н	С	Н	Н		С		Н	Н		
Сироватка	С*	С*	С	С	С	С	С	С	С	С	С*		С	Н		С	С	С	С
Розчин глюкози (5 %)	Н^	С*	С	С	С	С	С		Н	С	С*	Н	С	С		С*	С	Н	Н
Розчин амінокислот		Н	Н				Н	Н		Н	Н		Н	Н		Н			Н

Примітки: Н – несумісний; С – сумісний; * – несумісний протягом перших 4-х годин; ^ – стабільний протягом 8 год.

Додаток 12. **Дозування антимікробних засобів у дорослих пацієнтів з нирковою недостатністю**
(The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2001; зі змінами)

Препарати	$T_{1/2}$ в нормі / при ТНН (год)	Доза при нормальній функції нирок	Метод [a]	Корекція доз при нирковій недостатності				Примітка
				ШКФ (мл/хв)			діаліз	
				> 50	10-50	< 10		
ПЕНІЦИЛІНИ								
Амоксицилін	1,0/5-20	0,25-0,5 г кожних 8 год	I	Кожних 8 год	Кожних 8-12 год	Кожних 24 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: 250 мг кожних 12 год; ПАВГ: препарат не застосовують	
Амоксицилін (А) // клавуланат (К)	1,0 (А) // 1,0 (К) / 5-20 (А) // 4,0 (К)	0,375-0,625 г кожних 8 год	I	Кожних 8 год	Кожних 8-12 год	Кожних 24 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: 375 мг кожних 12 год; ПАВГ: препарат не застосовують	
Ампіцилін	1,0/7-20	0,25-2 г кожних 6 год	I	Кожних 6 год	Кожних 6-12 год	Кожних 12-24 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: 250 мг кожних 12 год; ПАВГ: як при ШКФ 10-50	
Ампіцилін (АМ) // сульбактам (СБ)	1,0 (АМ) // 1,0 (СБ) 9,0 (АМ) // 10,0 (СБ)	2,0 г АМ + 1,0 г СБ кожних 6 год	I	Кожних 6 год	Кожних 8-12 год	Кожних 24 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: 2,0 АМ/1,0 СБ кожних 24 год	ПАВГ: 1,5 АМ/0,75 СБ кожних 12 год

Продовження дод. 12

Бензилпеніцилін	0,5/6-20	0,5-4 млн МО кожних 6 год	Д	100 % в)	75 %	20-50 %	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: як при ШКФ < 10; ПАВГ: як при ШКФ 10-50	В 1 млн МО – 1,7 мекв K^+. Бувають судоми. Максимальна доза при ТНН 6 млн МО/добу
Піперацилін	1,0/3,3-5,1	3-4 г кожних 4-6 год	І	Кожних 4-6 год	Кожних 6-8 год	Кожних 8 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: як при ШКФ <10; ПАВГ: як при ШКФ 10-50	В 1 г – 1,9 мекв Na^+
Піперацилін (П) // тазобактам (Т)	1,0 П // 1,0 Т / 3,0 П // 4,0 Т	3,375 г кожних 6 год	Д+І	3,375 г кожних 6 год	2,25 г кожних 6 год	2,25 г кожних 8 год	Після ГД: як при ШКФ<10 + 0,75 г; ПАПД: як при ШКФ<10	
Тикарцилін	1,2/13	3 г кожних 4 год	Д+І	1-2 г кожних 4 год	1-2 г кожних 8 год	1-2 г кожних 12 год	Після ГД: 3 г; ПАПД: як при ШКФ < 10; ПАВГ: як при ШКФ 10-50	В 1 г – 5,2 мекв Na^+
Тикарцилін (ТК) // клавуланат (К)	1,0 (ТК) // 1,0 (К) / 13 (ТК) // 4 (К)	3,1 г кожних 4 год	Д+І	3,1 г кожних 4 год	2,0 г кожних 4-8 год	2,0 г кожних 12 год	Після ГД: 3,1 г; ПАПД: 3,1 г кожних 12 год	

Продовження дод. 12

ЦЕФАЛОСПОРИНИ								
Цефазолін	1,9/40-70	1,0-2,0 г кожних 8 год	І	Кожних 8 год	Кожних 12 год	Кожних 24-48 год	Після ГД: 0,5-1 г; ПАПД: 0,5 г кожних 12 год ПАВГ: як при ШКФ 10-50	
Цефалексин	1,3/16	250-500 мг кожних 6 год	І	Кожних 8 год	Кожних 12 год	Кожних 12 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: як при ШКФ < 10; ПАВГ: препарат не застосовують	
Цефепім	2,2/18	2 г кожних 8 год (максимальна доза)	Д+І	2 г кожних 8 год	2 г кожних 12-24 год	1 г кожних 24 год	Після ГД: 1 г; ПАПД: 1-2 г кожних 48 год	ПАВГ: препарат не показаний
Цефокситин	0,8/13-23	2 г кожних 8 год	І	Кожних 8 год	Кожних 8-12 год	Кожних 24-48 год	Після ГД: 1 г; ПАПД: 1 г 1 раз/добу; ПАВГ: як при ШКФ 10-50	Буває несправжнє підвищення рівня креатиніну
Цефотаксим	1,7/15-35	2 г кожних 8 год	І	Кожних 8-12 год	Кожних 12-24 год	Кожних 24 год	Після ГД: 1 г; ПАПД: 0,5-1,0 г 1 раз/добу; ПАВГ: 1 г кожних 12 год	Активний метаболіт при ТНН. При печінковій недостатності дозу зменшують

Продовження дод. 12

Цефотетан	3,5/13-25	1-2 г кожних 12 год	Д	100 %	50 %	25 %	Після ГД: 1 г; ПАПД: 1г/добу	ПАВГ: 0,75 г кожних 12 год
Цефтазидим	1,2/13-25	2 г кожних 8 год	І	Кожних 8-12 год	Кожних 24-48 год	Кожних 48 год	Після ГД: 1 г; ПАПД: 0,5 г 1 раз/добу ПАВГ: як при ШКФ 10-50	Об'єм розподілу зростає при інфекційном у процесі
Цефтизоксим	1,7/5-35	1-2 г кожних 8-12 год	І	Кожних 8-12 год	Кожних 12-24 год	Кожних 24 год	Після ГД: 1 г; ПАПД: 0,5-1 г 1 раз/добу; ПАВГ: 1 г кожних 24 год	
Цефуроксим-натрій	1,2/17	0,75-1,5 г кожних 8 год	І	Кожних 8 год	Кожних 8-12 год	Кожних 24 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: як при ШКФ<10; ПАВГ: 1,5 г, потім 0,75 г кожних 24 год (в/в)	

АМІНОГЛІКОЗИДИ								
Амікацин	1,4-2,3/ 17-150	7,5 мг/кг кожних 12 год	Д+І	60-90 % кожних 12 год	30-70 % кожних 12-18 год	20-30 % кожних 24 -48 год	Після ГД: 1/2 звичайної дози*; ПАПД: 15-20 мг/л діалізату/добу	Після ГД, ПАПД необхідно визначати рівень препаратів у крові; * – доза для заміщення препарату, втраченого під час діалізу; крім того, проводиться його призначення як при ШКФ <10; ПАВГ: дози всіх аміноглікозидів як при ШКФ 10-50; Корекція дози при ожирінні: [ідеальна маса тіла + 0,4 (справжня маса тіла – ідеальна маса тіла)]
Гентаміцин, тобраміцин	2-3/20-60	1,7 мг/кг кожних 8 год	Д+І	60-90 % кожних 8-12 год	30-70 % кожних 12 год	20-30 % кожних 24-48 год	Після ГД: 1/2 звичйної дози*; ПАПД: 3-4 мг/л ділізату/добу	
Канаміцин	3/40-96	5 мг/кг кожних 8 год	Д+І	60-90 % кожних 8-12 год	30-70 % кожних 12 год	20-30 % кожних 24-48 год	Після ГД: 1/2 звичайної дози *; ПАПД: 15-20 мг/л діалізату/добу	
Нетилміцин	2-3/35-72	2,0 мг/кг кожних 8 год	Д+І	50-90 % кожних 8-12 год	20-60 % кожних 12 год	10-20 % кожних 24-48 год	Після ГД: 1/2 звичайної дози*; ПАПД: 3-4 мг/л діалізату/добу	
Стрептоміцин	2-3/30-80	15 мг/кг (максимально 1 г) 1 раз/добу	І	50 % кожних 24 год	Кожних 24-72 год	Кожних 72-96 год	Після ГД: 1/2 звичайної дози; ПАПД: 20-40 мг/л діалізату/добу	

Продовження дод. 12

ТЕТРАЦИКЛІНИ								
Тетрациклін	6-10/ 57-108	250-500 мг 4 рази/добу	І	Кожних 8-12 год	Кожних 12-24 год	Кожних 24 год	ГД, ПАПД, ПАВГ: корекції не потрібно	Протипоказаний при ТНН
ФТОРХІНОЛОНИ								
Гатіфлоксацин	7-14/36	400 мг всередину / в/в кожних 24 год	Д	400 мг кожних 24 год	200 мг кожних 24 год	200 мг кожних 24 год	Після ГД: 200 мг кожних 24 год; ПАПД: 200 мг кожних 24 год	ПАВГ: як при ШКФ 10-50
Левофлоксацин	4-8/76	500 мг/добу, всередину/ внутрішньовенно	Д (1-а доза 500 мг, потім (Д+І)	100 %	500 мг х 1 раз, потім 250 мг кожних 24-48 год	500 мг х 1 раз, потім 250 мг кожних 48 год	ГД, ПАПД: як при ШКФ < 10	ПАВГ: як при ШКФ 10-50
Офлоксацин	7,0/28-37	400 мг через кожних 12 год (всередину, в/в)	Д+І	100 %	0,2-0,4 г кожних 12 год	0,2 г кожних 24 год	ГД: 100-200 мг; ПАПД: як при ШКФ < 10	ПАВГ: 300 мг/добу
Спарфлоксацин	15-20 /38,5	400 мг у 1-й день, потім 200 мг/добу	Д+І	100 %	50-75 %	50 % кожних 48 год	ГД: як при ШКФ < 10; ПАПД/ПАВГ: немає даних	
Ципрофлоксацин	4,0/6-9	500-750 мг всередину (або 400 мг в/в) кожні 12 год	Д	100 %	50-75 %	50 %	ГД: 250 мг всередину або 200 мг внутрішньовенно кожних 12 год; ПАПД: 250 мг всередину або 200 мг в/в кожних 8 год	ПАВГ: 200 мг в/в кожних 12 год

МАКРОЛІДИ								
Кларитроміцин	5-7/22	0,5-1 г кожні 12 год	Д	100 %	75 %	50-75 %	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: корекція не потрібна	При ТНН дози підбирають індивідуально
Еритроміцин	1,4/5-6	250-500 мг кожних 6 год	Д	100 %	100 %	50-75 №	ГД, ПАПД, ПАВГ: корекція не потрібна	У високих дозах при ТНН – ототоксичність. При ТНН зростає об'єм розподілу.
КАРБАПЕНЕМИ								
Іміпенем (тієнам)	1,0/4	0,5 г кожних 6 год	Д+І	250-500 мг кожних 6-8 год	250 мг кожних 6-12 год	125-250 мг кожних 12 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: як при ШКФ < 10; ПАВГ: як при ШКФ 10-50	При ТНН викликає судоми (особливо при ШКФ < 20)
Меропенем	1,0/6-8	1,0 г кожних 8 год	Д+І	1,0 г кожних 8 год	1,0 г кожних 12 год	0,5 г кожних 24 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: як при ШКФ < 10	
РІЗНИХ ГРУП								
Азтреонам	2,0/6-8	2 г кожних 8 год	Д	100 %	50-75 %	25 %	Після ГД: 0,5 г; ПАПД: як при ШКФ < 10; ПАВГ: дози як при ШКФ 10-50	

Продовження дод. 12

Ванкоміцин	6/200-250	1 г кожних 12 год	Д+І	1 г кожні 12 год	1 г кожні 24-96 год	1 г кожні 4-7 діб	ГД: як при ШКФ < 10. ПАПД: як при ШКФ < 10.	ПАВГ: 500 мг кожних 24-48 год При повторному гемодіалізі необхідно визначати рівень ванкоміцину в крові
Тейкопланін	45/62-230	6 мг/кг/добу	І	Кожних 24 год	Кожних 48 год	Кожних 72 год	ГД: як при ШКФ < 10. ПАПД: як при ШКФ < 10	ПАВГ: як при ШКФ 10-50.
Метронідазол	6-14/7-21	7,5 мг/кг кожних 6 год	Д	100 %	100 %	50 %	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: як при ШКФ < 10; ПАВГ: як при ШКФ 10-50	При ГД виводяться метронідазол та його метаболіти
Сульфаметоксазол	10/20-50	1 г кожних 8 год	І	Кожних 12 год	Кожних 18 год	Кожних 24 год	Після ГД: 1 г; ПАПД: 1 г/добу; ПАВГ: як при ШКФ 10-50	При ТНН зв'язування з білками зменшується. Для лікування інфекцій сечовивідних шляхів при ТНН застосовують звичайні дози

Тримето-прим	11/20-49	100-200 мг кожних 12 год	І	Кожних 12 год	Кожних 18 год	Кожних 24 год	Після ГД: додатко-ва доза; ПАПД: кожних 24 год; ПАВГ: кожних 18 год	
ПРОТИГРИБКОВІ								
Амфотери-цин В	24/24	20-40 мг кожних 24 год	І	Кожних 24 год	Кожних 24 год	Кожних 24-36 год	ГД: корекції не потребує; ПАПД: як при ШКФ <10; ПАВГ: як при ШКФ 10-50	Токсичність зменшується при сольово-му наванта-женні; ризик зростає при поєднанні з циклоспори-ном, аміноглі-козидами,пен-тамідином
Ітраконазол	21/25	100-200 мг кожних 12 год	Д	100 %	100 %	50 %	ГД, ПАПД, ПАВГ: 100 мг кожних 12-24 год	
Флуконазол	37/100	200-400 мг кожних 24 год	Д	100 %	50 %	50 %	Після ГД: 200 мг; ПАПД: як при ШКФ < 10; ПАВГ: як при ШКФ 10-50	

Флуцитозин	3-6/ 75-200	37,5 мг/кг кожних 6 год	І	Кожних 12 год	Кожних 12-24 год	Кожних 24 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: 0,5-1 г кожних 24 год; ПАВГ: як при ШКФ 10-50	
Тербінафін	17-36/ 200	250 мг/добу	Д	Кожних 24 год	50 %	Не призначати	Не призначати	
АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНІ								
Ізоніазид	0,7-4/8-17	5 мг/кг кожних 24 год	Д	100 %	100 %	100 %	Після ГД: додаткова доза; ПАПД, ПАВГ: як при ШКФ < 10	
Піразинамід	9/26	25 мг/кг кожних 24 год	Д	25 мг/кг кожних 24 год	25 мг/кг кожних 24 год	12-25 мг/кг кожних 24 год	ГД: 12 мг/кг; ПАПД: не зменшують; ПАВГ: немає даних	
Рифампіцин	1,5-5/ 1,8-11	600 мг кожних 24 год	Д	100 %	50-100%	50 %	ГД: корекції не потрібно; ПАПД, ПАВГ: як при ШКФ < 10	
Етамбутол	4,0/7-15	15 мг/кг кожних 24 год	І	Кожних 24 год	Кожних 24-36 год	Кожних 48 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: як при ШКФ < 10 ПАВГ: як при ШКФ > 50-90	

Продовження дод. 12

АНТИПРОТОЗОЙНІ								
Пентамідин	29/118	4 мг/кг/добу	І	Кожних 24 год	Кожних 24 год	Кожних 24-36 год	ГД, ПАПД, ПАВГ: корекції не потрібно	
Хінін	5-16/ 5-16	650 мг кожних 8 год	І	650 мг кожних 8 год	650 мг кожних 8-12 год	650 мг кожних 24 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: як для ШКФ < 10	Здатність до кумуляції
ПРОТИВІРУСНІ								
Амантадин	15/500	100 мг кожних 24 год	І	Кожних 12-24 год	Кожних 48-72 год	Кожних 7 діб	ГД, ПАПД, ПАВГ: корекції не потрібно	
Ацикловір	2,5/20	5-12,4 мг/кг кожних 8 год	Д+І	5-12,4 мг/кг кожних 8 год	5-12,4 мг/кг кожних 12-24 год	2,5 мг/кг кожних 24 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПВ: як при ШКФ < 10; ПАВГ: 3,5 мг/кг/добу	При швидкому в/в введенні буває наростання ниркової недостатності
Ганцикловір	2,9/30	5 мг/кг кожних 12 год	Д+І	5 мг/кг кожних 12 год	1,25-2,5 мг/кг кожних 24 год	1,2 мг/кг кожних 48-96 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПД: як при ШКФ < 10 ПАВГ: 2,5 мг/кг/добу	
Диданозин (таблетки)	0,6-1,6 /4,5	125-200 мг кожних 12 год	І	200 мг кожних 8 год	200 мг кожних 24 год	100 мг кожних 24 год	Після ГД: додаткова доза; ПАПД, ПАВГ: як при ШКФ < 10	

Продовження дод. 12

Зидовудин	1,1-1,4/1,4-3	200 мг кожних 8 або 300 мг кожних 12 год	Д+І	200 мг кожних 8 год або 300 мг кожних 12 год	200 мг кожних 8 год або 300 мг кожних 12 год	100 мг кожних 8 год	ГД: як при ШКФ < 10; ПАПД: як при ШКФ <10; ПАВГ: 100 мг кожних 8 год		
			ШКФ у мл/хв/кг маси тіла – тільки для фоскарнету							
			> 1,4	>1,0-1,4	>0,8-1,0	>0,6-0,8	>0,5-0,8	>0,4-0,5	<0,4	
Фоскарнет	3,0/18-88	60 мг/кг (доза насичення)	60 мг/кг кожні 8 год	45 мг/кг кожних 8 год	50 мг/кг кожних 12 год	40 мг/кг кожних 12 год	60 мг/кг кожних 24 год	50 мг/кг кожних 24 год	Не використовувати	
		90-120 мг/кг/добу в/в (підтримуюча доза)	120 мг/кг кожних 24 год	90 мг/кг кожних 24 год	65 мг/кг кожних 24 год	105 мг/кг кожних 48 год	80 мг/кг кожних 48 год	65 мг/кг кожних 48 год	Не використовувати	

Введення аміноглікозидів один раз на добу: корекція доз при нирковій недостатності

ШКФ (мл/хв)	>80	60-80	40-60	30-40	20-30	10-20	< 10
	Разові дози (мг/кг)						
Амікацин, канаміцин, стрептоміцин	15	12	7,5	4	7,5	4	3
Гентаміцин, тобраміцин	5,1	4	3,5	2,5	4	3	2
Нетилміцин	6,5	5	4	2	3	2,5	2,0
Інтервали між введеннями	Кожних 24 год				Кожних 48 год		

Примітки: а) Д – зменшення дози; б) І – збільшення інтервалів між прийомами препарату; в) за 100 % прийнята доза при відсутності ниркової недостатності. Якщо не вказано щось інше, коригована доза є % від дози в пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Умовні скорочення:

ГД - гемодіаліз
І/п - інтраперитонеально
ПАВГ - постійна артеріовенозна гемофільтрація
ПАПД - постійний амбулаторний перитонеальний діаліз
ТНН - термінальна ниркова недостатність

$$\text{ШКФ}\ \left(\begin{array}{c}\text{швидкість клубочкової}\\ \text{фільтрації, мл/хв}\end{array}\right) = \frac{(140 - \text{вік}) \times \text{ідеальна маса}}{72 \times \text{креатинін сироватки (мг \%)}}\ (\times 0{,}85 \text{ у жінок})$$

Ідеальна маса (кг):
Чоловіки: 50 + 0,9 × (зріст в см - 152)
Жінки: 45,5 + 0,9 × (зріст в см - 152)

При застосуванні наступних препаратів немає необхідності коригувати їх дозу в пацієнтів з нирковою недостатністю: азитроміцин, ампренавір, амфотерицин В, делавірдин, диритроміцин, доксициклін, кліндаміцин, лопінавір, міноциклін, моксифлоксацин, нафцилін, піриметамін, рифабутин, рифапентин, телітроміцин, тровафлоксацин, хлорамфенікол, хлорохін, цефтріаксон.

Додаток 13. **Сучасні підходи до емпіричної антимікробної терапії позалікарняної пневмонії у дорослих** (А.И.Синопальников, Л.С.Страчунский, О.В.Сивая, 2001)

Рекомендації	Амбулаторне лікування	Стаціонарне лікування	Лікування у ВІТ
Американського торакального товариства / Канадської робочої групи з вивчення ПЛП (1993)	Засоби вибору: макроліди або Ц II. Альтернативні: тетрациклін, ко-тримоксазол, амоксицилін/ клавуланат або макроліди	Препарати вибору: Ц II, III. Альтернативні: макроліди + "захищені" бета-лактами	Препарати вибору: макроліди + антисиньогнійні Ц. Альтернативні: макроліди + іміпенем, Ц або інші антисиньогнійні β-лактами
Британського торакального товариства (1999)	Препарати вибору: амінопеніциліни. Альтернативні: макроліди або Ц II, III	Препарати вибору: амінопеніциліни. Альтернативні: макроліди або Ц II, III	Препарати вибору: макроліди + Ц II, III. Альтернативні: ампіцилін + флуклоксацилін (оксацилін) + макроліди
Французського товариства інфекційних захворювань (1991)	Препарати вибору: амоксицилін або пероральні Ц. Альтернативні: амоксицилін / клавуланат	Препарати вибору: пероральні Ц. Альтернативні: амоксицилін / клавуланат	Препарати вибору: макроліди + Ц III
Іспанського торакального товариства (1992)	Препарати вибору: пеніцилін, ампіцилін або Ц II-III. Альтернативні: макроліди або амоксицилін / клавуланат	Препарати вибору: Ц II, III. Альтернативні: амоксицилін / клавуланат	Препарати вибору: макроліди + Ц III. Альтернативні: макроліди + амоксицилін / клавуланат або фторхінолони + Ц III

Продовження дод. 13

Європейської робочої групи з вивчення ПЛП (1992)	Препарати вибору: амінопеніциліни. Альтернативні: тетрациклін, пероральні Ц, антипневмококові фторхінолони, пероральні стрептограміни або макроліди	Препарати вибору: Ц II, III (або "захищені" β-лактами, або бензилпеніцилін, або амоксицилін, або ампіцилін) + макроліди	Препарати вибору: Ц I, III + фторхінолони або макроліди + рифампіцин
Американського товариства інфекційних захворювань (2000)	Препарати вибору: доксициклін, макроліди або антипневмококові фторхінолони	Препарати вибору: Ц III, або "захищені" β-лактами + мароліди або антипневмококові фторхінолони (монотерапія)	Препарати вибору: Ц III або "захищені" β-лактами + антипневмококові фторхінолони або макроліди
Канадського товариства інфекційних захворювань / Канадського торакального товариства (2000)	Препарати вибору: макроліди Альтернативні: доксициклін	Препарати вибору: антипневмококові фторхінолони. Альтернативні: Ц II-IV + макроліди	Препарати вибору: антипневмококові фторхінолони + Ц III або "захищені" β-лактами
Центрів по контролю і профілактиці захворювань (США, 2000)	Препарати вибору: макроліди, доксициклін (або тетрациклін), пероральні β-лактами	Препарати вибору: Ц II, III або "захищені" β-лактами + макроліди	Препарати вибору: Ц III + макроліди або антипневмококові фторхінолони
Американського торакального товариства (2001)	Препарати вибору: "нові" макроліди, доксициклін, при наявності "модифікуючих" факторів – β-лактами + макроліди (або доксициклін) або антипневмококові фторхінолони (монотерапія)	Препарати вибору: β-лактами + макроліди (або доксициклін) або антипневмококові фторхінолони (монотерапія)	Препарати вибору: Ц III + макроліди або фторхінолони; фактори ризику P. aeruginosa-інфекції: антисиньогнійні β-лактами + ципрофлоксацин або антисиньогнійні β-лактами + аміноглікозид + макролід або фторхінолон

Додаток 14. **Скорочення назв мікроорганізмів**
(В.П. Яковлев, В.С. Яковлев, 2003)

A. actinomycetemcomitans	*Actinobacillus actinomycetemcomitans*
A. baumannii	*Acinetobacter baumannii*
A. calcoaceticus	*Acinetobacter calcoaceticus*
A. conicus	*Aspergillus conicus*
A. flavus	*Aspergillus flavus*
A. fumigatus	*Aspergillus fumigatus*
A. haemolyticum	*Arcanobacterium haemolyticum*
A. hydrophila	*Aeromonas hydrophila*
A. israelii	*Actinomyces israelii*
A. nidulans	*Aspergillus nidulans*
A. niger	*Aspergillus niger*
A. terreus	*Aspergillus terreus*
B. abortus	*Brucella abortus*
B. afzelii	*Borrelia afzelii*
B. anthracis	*Bacillus anthracis*
B. bivius	*Bacteroides bivius*
B. burgdorferi	*Borrelia burgdorferi*
B. canis	*Brucella canis*
B. cepacia	*Burkholderia cepacia*
B. cereus	*Bacillus cereus*
B. dermatitidis	*Blastomyces dermatitidis*
B. forsythus	*Bacteroides forsythus*
B. fragilis	*Bacteroides fragilis*
B. garinii	*Borrelia garinii*
B. henselae	*Bartonella henselae*
B. lusitaniae	*Borrelia lusitaniae*
B. melitensis	*Brucella melitensis*
B. pertussis	*Bordetella pertussis*
B. recurrentis	*Borrelia recurrentis*
B. suis	*Brucella suis*
C. albicans	*Candida albicans*
C. botulinum	*Clostridium botulinum*
C. burnetii	*Coxiella burnetii*
C. difficile	*Clostridium difficile*
C. diphtheriae	*Corynebacterium diphtheriae*
C. diversus	*Citrobacter diversus*
C. fetus	*Campylobacter fetus*
C. freundii	*Citrobacter freundii*

Продовження дод. 14

C. grabrata	*Candida grabrata*
C. granulomatis	*Calymmatobacterium granulomatis*
C. guillermondii	*Cur lida guillermondii*
C. immitis	*Coccidioides immitis*
C. jeikeium	*Corynebacterium jeikeium*
C. jejuni	*Campylobacter jejuni*
C. krusei	*Candida krusei*
C. lusitaniae	*Candida lusitaniae*
C. micros	*Corynebacterium micros*
C. minutissimum	*Corynebacterium minutissimum*
C. neoformans	*Cryptococcus neoformans*
C. parapsdobif	*Candida parapsilosis*
C. parvum	*Cryprosporidium parvum*
C. perfringens	*Clostridium perfringens*
C. pneumoniae	*Chlamydia pneumoniae*
C. psittaci	*Chlamydia psittaci*
C. rectus	*Campylobacter rectus*
C. rugosa	*Candida rugosa*
C. tetani	*Clostridium tetani*
C. trachomatis	*Chlamydia trachomatis*
C. tropicalis	*Candida tropicalis*
D. latum	*Diphyllobotrium latum*
E. aerogenes	*Enterobacter aerogenes*
E. casseliflavus	*Enterococcus casseliflavus*
E. cloacae	*Enterobacter cloacae*
E. coil	*Escherichia coli*
E. corrodens	*Eikenella corrodens*
E. faecalis	*Enterococcus faecalis*
E. faecium	*Enterococcus faecium*
E. flavescens	*Enterococcus flavescens*
E. floccosum	*Epidermophyton floccosum*
E. gallinarum	*Enterococcus gallinarum*
E. histolytica	*Entamoeba histolytica*
E. multllocularis	*Echinococcus multilocularis*
E. rhusiopathiae	*Erysipelothrix rhusiopathiae*
F. merlin gosepticum	*Flauobacterium meningosepticum*
F. nucleatum	*Fusobacterium nucleatum*
F. moliniforme	*Fusarium moliniforme*
F. oxysporum	*Fusarium oxysporum*

F. solani	*Fusarium solani*
F. tularensis	*Francisella tularensis*
G. lamblia	*Giardia lamblia*
G. vaginalis	*Gardnerella vaginalis*
H. simplex	*Herpes simplex*
H. aphrophilus	*Haemophilus aphrophilus*
H. capsulatum	*Histoplasma capsulatum*
H. ducreyi	*Haemophilus ducreyi*
H. heilmannii	*Helicobacter heilmannii*
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
H. pylori	*Helicobacter pylori*
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
L. aethiopica	*Leishmania aethiopica*
L. buccalis	*Leptotrichia buccalis*
L. braziliensis	*Leishmania braziliensis*
L. donovani	*Leishmania donovani*
L. interrogans	*Leptospira interrogans*
L. intestinalls	*Lamblia intestinalis*
L. mexicana	*Leishmania mexicana*
L. monocytogenes	*Listeria monocytogenes*
L. peruuiana	*Leishmania peruviana*
L. pneumophila	*Legionella pneumophila*
L. tropica major	*Leishmania tropica major*
L. tropica minor	*Leishmania tropica minor*
M. avium	*Mycobacterlum avium*
M. canis	*Microsporum canis*
M. catarrhalis	*Moraxella catarrhalis*
M. fortuitum	*Mycobacterium fortuitum*
M. furfur	*Malassezia furfur*
M. globosa	*Malassezia globosa*
M. hominis	*Mycoplasma hominis*
M. leprae	*Mycobacterium leprae*
M. kansasii	*Mycobacterlum kansasii*
M. marinum	*Mycobacterium marinum*
M. morganii	*Morganella morganii*
M. obtusa	*Malassezia obtusa*
M. pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*
M. restricta	*Malassezia restricta*
M. slooffia	*Malassezia slooffia*

Продовження дод. 14

M. sympodialis	*Malassezia sympodialis*
M. tuberculosis	*Mycobacterlum tuberculosis*
N asteroids	*Nocardia asteroides*
N. gonorrhoeae	*Neisseria gonorrhoeae*
N. meningitidis	*Neisseria meningitidis*
N. fowleri	*Naegleria fowleri*
0. tsutsugamushi	*Orientia tsutsugamushi*
0. volvulus	*Onchocerca volvulus*
P. acnes	*Propionibacterium acnes*
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*
P. boydii	*Pseudoallescheria boydii*
P. brasiliensis	*Paracoccidioldes brasiliensis*
P. carinii	*Pneumocystis carinii*
P. falciparum	*Plasmodium falciparum*
P. gingivalis	*Porphyromonas gingivalis*
P. intermedia	*Prevotella intermedia*
P. malariae	*Plasmodium malariae*
P. marneffei	*Penicillium marneffei*
P. melaninogenica	*Prevotella melaninogenica*
P. mirabilis	*Proteus mirabilis*
P. multocida	*Pasteurella multocida*
P. niger	*Peptococcus niger*
P. ovale	*Plasmodium ovale*
P. rettgeri	*Providencia rettgeri*
P. skrjabini	*Paragonimus skrjabini*
P. stuartii	*Providencia stuartii*
P. vivax	*Plasmodium vivax*
P. vulgaris	*Proteus vulgaris*
R. akari	*Rickettsia akari*
R. Canada	*Rickettsia canada*
R. prowazekii	*Rickettsia prowazekii*
R. rickettsii	*Rickettsia rickettsii*
R. sibirica	*Rickettsia sibirica*
R. typhi	*Rickettsia typhi*
S. agalactiae	*Streptococcus agalactiae*
S. anginosus	*Streptococcus anginosus*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. bovis	*Streptococcus bovis*
S. constellatus	*Streptococcus constellatus*

Продовження дод. 14

S. enteritidis	*Salmonella enteritidis*
S. epidermidis	*Staphylococcus epidermidis*
S. haematobium	*Schistosoma haematobium*
S. haemolyticus	*Staphylococcus haemolyticus*
S. intercalatum	*Schistosoma intercalatum*
S. interniedius	*Streptococcus intermedius*
S. japonicum	*Schistosoma japonicum*
S. mekongi	*Schistosoma mekongi*
S. oralis	*Streptococcus oralis*
S. maltophilia	*Stenotrophomonas maltophilia*
S. mansoni	*Schistosoma mansoni*
S. marcescens	*Serratia marcescens*
S. milleri	*Streptococcus milleri*
S. mitis	*Streptococcus mitis*
S. moniliformis	*Streptobacillus moniliformis*
S. mutans	*Streptococcus mutans*
S. paratyphi	*Salmonella paratyphi*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
S. pyogenes	*Streptococcus pyogenes*
S. sanguls	*Streptococcus sanguis*
S. saprophyticus	*Staphylococcus saprophyticus*
S. schenckii	*Sporotrix schenckii*
S. typhi	*Salmonella typhi*
S. typhimw'ium	*Salmonella typhimurium*
T. asahii	*Trichosporon asahii*
T. cati	*Toxocara cati*
T. denticola	*Treponema denticola*
T. gondii	*Toxoplasma gondii*
T. mentagrophytes	*Trichophyton mentagrophytes*
T. mucoides	*Trichosporon mucoides*
T. pallidum	*Treponema pallidum*
T. rubrum	*Trichophyton rubrum*
T. tonsurans	*Trichophyton tonsurans*
T. vaginalis	*Trichomonas vaginalis*
T. vinsentii	*Treponema vinsentii*
U. urealyticum	*Ureaplasma urealyticum*
V. cholerae	*Vibrio cholerae*
V. parahaemolyticus	*Vibrio parahaemolyticus*
V. vulnificus	*Vibrio vulnificus*
W. bancrofti	*Wuchereria bancrofti*
Y. enterocolitica	*Yersinia enterocolitica*
Y. pestis	*Yersinia pestis*
Y. pseudotuberculosis	*Yersinia pseudotuberculosis*

Література

1. Анаеробные микроорганизмы в хирургической практике и их чувствительность к антибактериальным препаратам / С.В.Бирюкова, В.Ф.Дьяченко, З.Г.Старобинец и др. // Клин. антибиотикотерапия. – 2002. – № 2 (16). – С. 3-5.
2. Антибактериальная терапия перитонита: Методические рекомендации / Ю.М.Гаин, С.И.Леонович, А.В.Харитончик и др. – Минск, 1998. – 30 с.
3. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций и абдоминального сепсиса / Б.Р.Гельфанд, В.А.Гологорский, С.З.Бурневич и др. // Клин. антимикр. химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 16-20.
4. Бактериальный эндотоксикоз / Б.З.Шенкман, М.А.Андрейчин, С.А.Степанов, Н.Б. Богомолова; под ред. А.С.Зиновьева. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 1991. – 240 с.
5. Балткайс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ (фармакотерапевтические аспекты). – М.: Медицина, 1991. – 304 с.
6. Белькова Ю.А. Фузидовая кислота в современной клинической практике (Обзор литературы) // Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 324-338.
7. Белобородов В.Б. Выбор антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекциях, вызванных продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра // Антибиотики и химиотер. – 2001. – Т. 46, № 12. – С. 3-7.
8. Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. Фторхинолоны в педиатрии – за и против // Педиатрия. – 1996. – № 2. – С. 76-84.
9. Беляев А.В. Выбор антибиотика для лечения больных с пневмонией (Доклад на школе по антибиотикотерапии, 1-3.03.01, г. Яремча) // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія – 2001. – № 2. – С. 27-39.
10. Березняков И.Г. Клинико-фармакологическая характеристика аминогликозидов // Клин. антибиотикотерапия. – 2002. – № 5 (19). – С.18-24.
11. Березняков И.Г. Резистентность к антибиотикам: причины, механизмы, пути преодоления // Клинич. антибиотикотерапия. – 2001. – 4 (12). – С. 18-22.
12. Березняков И.Г. Фторхинолоны: уникальный класс антибактериальных средств // Клинич. антибиотикотерапия. – 2001. – № 4 (12). – С. 14-17.
13. Березняков И.Г. Сумамед: взгляд с позиций сегодняшнего дня // Клинич. антибиотикотерапия. – 2001. № 3. – С. 16-18.

14. Бирюкова С.В., Березняков И.Г. Заболевания микробной этиологии у человека // Клинич. антибиотикотерапия. – 2001. – № 1 (9). – С. 9-14.
15. Буданов С.В., Смирнова Л.Б. Линезолид – новый антибактериальный препарат группы оксазолидинонов: значение в контроле распространения и при лечении множественноустойчивой грамположительной инфекции // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 7. – С. 38-42.
16. Васина Т.А. Место аминогликозидов в терапии гнойно-септических заболеваний и осложнений в неотложной хирургии // Клин. антимикр. химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 39-42.
17. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л.В. Деримедвидь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова и др.; под ред. И.М. Перцева. – Харьков: Мегаполис, 2001. – 784 с.
18. Викторов А.П., Передерий В.Г., Щербак А.В. Взаимодействие лекарств и пищи. – К.: Здоров'я, 1991. – 209 с.
19. Вікторов О.П., Посохова К.А., Мальцев В.І. Побічна дія антибіотиків цефалоспоринів // Фармацевт. журнал. – 2003. – № 4. – С. 51-64.
20. Викторов А.П., Рыбак А.Т. Экскреция лекарств при лактации. – К.: Здоров'я, 1989. – 72 с.
21. Гельфанд Б.Р. Антибиотики при абдоминальной хирургической инфекции // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 11. – С. 11-18.
22. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Абдоминальный сепсис // Росс. мед. журнал. – 2000. – № 2 (11). – С. 697-706.
23. Гнойные менингиты у новорожденных (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Н.Н. Володин, С.В. Сидоренко, Н.В. Белобородова и др.; // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 7. – С. 22-36.
24. Дворецкий Л.И., Омельяновский В.В. Дифференцированное применение цефалоспоринов в лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 6. – С. 24-28.
25. Демин А.А., Дробышева В.П. Антибактериальная химиотерапия инфекционного эндокардита // Клин. антимикр. химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 25-27.
26. Дослідження ефективності застосування цефоперазон-КМП та амікацин-КМП у лікуванні гнійно-септичних ускладнень абдомінальної патології / І.Д. Герич, В.В. Ващук, Т.П. Кирик та ін. // Клинич. антибиотикотерапия. – 2002. – № 5 (19). – С. 25-31.
27. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. – М.: Высшая школа, 1986. – 448 с.
28. Ефективність моксифлоксацину при інфекційних загостреннях хронічного обструктивного бронхіту / О.Я. Дзюблик, Н.Г. Горовенко, О.О. Мухін та ін. //Укр. хіміотерапевт. журнал. – 2001. – № 3 (11). – С. 27-30.

29. Зайцев И.А. Современная эмпирическая антибиотикотерапия бакетриальных менингитов // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 7. – С. 41-45.
30. Карпов О.И. Комплаенс антибиотикотерапии инфекций дыхательных путей // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 8. – С. 37-44.
31. Кирющенков А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств, алкоголя и никотина на плод. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.
32. Клиническая фармакология при беременности: Пер. с англ. В 2 т. / Под ред. Х.П. Кьюмерле, К. Брендел.– М.: Медицина, 1987.
33. Кузнецова С.М. Амикацин – полусинтетический аминогликозид III поколения // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 5. – С. 30-41.
34. Кузнецова С.М., Петрова Н.К. Антибиотики в профилактике ревматизма (лекция) // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41, № 2. – С. 43-51.
35. Купраш Л.П., Джемайло В.И., Купраш Е.В. Лекарственная терапия и пища (обзор литературы) // Журнал практичного лікаря. – 1999. – № 6. – С. 50-52.
36. Лазарева Д.Н., Плечев В.В. Взаимодействие антибиотиков между собой и с другими лекарственными препаратами. – Уфа: БГМУ НПО "Башбиомед", 1997. – 64 с.
37. Лекарственная аллергия / Д.К. Новиков, Ю.В. Сергеев, П.Д. Новиков – М.: Национальная академия микологии, 2001. – 330 с.
38. Линезолид при нозокомиальных пневмониях: результаты многоцентрового двойного слепого исследования в сравнении с ванкомицином / С.А. Грудинина, М.М. Зубков, Л.А. Кротова и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 1. – С. 12-17.
39. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Алексеев А.М. Антибиотикотерапия // Клин. антимикр. химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 11-15.
40. Лоран О.Б., Рафальский В.В. Инфекции мочевыводящих путей / Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии, ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Боргес, 2002. – С. 243-246.
41. Макаров А.Н., Сидоренко С.В. Бактериальные бета-лактамазы // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41, № 1. – С. 45-58.
42. Медикаментозная терапия и лактация / В.И. Медведь, А.П. Викторов, Л.И. Тутченко // Лікування та діагностика. – 2001. – № 2. – С. 54-69.

43. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. – С.Пб.: Фолиант, 2002. – 520 с.
44. Мухин А.А., Дзюблик А.Я., Недлинская Н.Н. Фторхинолоны в клинической практике // Укр. хіміотерап. журнал. – 2001. – № 1. – С. 27-31.
45. Навашин С.М., Навашин П.С. Тетрациклины в лечении бактериальных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. – 1993. – Т. 38, № 1. – С. 53-62.
46. Навашин С.М., Навашин П.С. Пенициллины. Классификация. Основные свойства // Антибиотики и химиотерапия. – 1993. – Т. 38, № 2-3. – С. 56-68.
47. Навашин С.М., Навашин П.С. Фторхинолоны – современное значение в антибактериальной терапии, перспективы развития // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41, № 9. – С. 4-10.
48. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. – М.: Медицина, 1982. – 496 с.
49. Настоящее и будущее хинолонов / В. Буш, А. Далхофф, Х.Й. Цайлер // Антибиотики и химиотерапия. – 1993. – Т. 38, № 2-3. – С. 3-8.
50. Негоспітальна пневмонія у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації) / Ю.І. Фещенко, О.Я. Дзюблик, В.П. Мельник та ін. // Укр. хіміотерап. журнал. – 2001. – № 3 (11). – С. 54-64.
51. Негоспітальна пневмонія у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації) / Ю.І. Фещенко, О.Я. Дзюблик, Ю.М. Мостовий та ін. – К., 2003. – 36 с.
52. Нельсон Дж. Д. Антимикробная терапия в педиатрии. 1996-1997: Справочник. – Витебск: Белмедкнига, 1997. – 128 с.
53. Никитин А.В. Антибиотики и макроорганизм // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 12. – С. 31-36.
54. Нью Г.С. Применение новых фторхинолонов // Антибиотики и химиотерапия. – 1993. – Т. 38, № 2-3. – С. 8-13.
55. Опыт применения тиментина (тикарциллин/клавуланата) в лечении абдоминальной хирургической инфекции / Е.Б.Гельфанд, В.И.Карабак, Е.С.Платова, Б.Р.Гельфанд // Антибиотики и химиотерапия.- 2000. – Т. 45, № 3. – С. 24-29.
56. О тактике антибактериальной терапии при абдоминальном сепсисе у хирургических больных / Б.Р.Гельфанд, В.А. Гологорский, С.З. Бурневич, Е.Б. Гельфанд // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 7. – С. 3-6.

57. Падейская Е.Н. Антимикробная активность и механизм действия офлоксацина // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41, № 9. – С. 13-23.
58. Падейская Е.Н. Антимикробный препарат широкого спектра действия – ломефлоксацин (максаквин): итоги 10-летнего применения в клиниках России // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 1. – С. 39-44.
59. Падейская Е.Н. Норфлоксацин: более 20 лет в клинической практике, итоги и место в ряду фторхинолонов при современной химиотерапии инфекций // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, № 9. – С. 28-364.
60. Падейская Е.Н. Основные итоги исследований в ряду антимикробных препаратов класса хинолонов к началу XXI века // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – № 8. – С. 32-39.
61. Падейская Е.Н. Антимикробные препараты группы фторхинолонов // Рус. мед. журнал. – 1999. – № 10 (92). – С. 470-476.
62. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. – М.: Логата, 1998. – 352 с.
63. Падейская Е.Н. Переносимость и безопасность антимикробных препаратов группы фторхинолонов; редкие и очень редкие нежелательные явления // Инфекция и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 4-13.
64. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. – М., 1998. – 352 с.
65. Первый "дыхательный" фторхинолон – левофлоксацин (таваник) в терапии бактериальных инфекций. Принципы фармакодинамики при оптимизации режимов применения / С.В. Буданов, А.Н. Васильев, Л.Б. Смирнова // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 7. – С. 38-46.
66. Перелік лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються за рецептами / без рецептів з аптек, аптечних пунктів та аптечних кіосків. – К.: "Авіценна", 2002. – 446 с.
67. Перцева Т.А., Богацкая Е.Е., Конопкина Л.И. Опыт использования азитромицина в лечении пациентов с внебольничной пневмонией // Укр. хіміотер. журнал. – 1999. – № 4. – С. 49-51.
68. Пішак В.П., Заморський І.І. Антибактеріальні хіміотерапевтичні засоби. – Чернівці: Медик, 2001. – 192 с.
69. Побічна дія антибіотиків аміноглікозидів: гентаміцин / О.П. Вікторов, В.І. Коваленко, І.О. Логвина, В.П. Яйченя // Совр. проблемы токсикологии. – 2002. – № 3. – С. 72-76.

70. Побічна дія антибіотиків тетрациклінів / К.А. Посохова, О.П. Вікторов, В.І. Мальцев, І.А. Зупанець // Клін. фармація. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 6-15.
71. Побочное действие лекарственных средств: Пер. с англ. / Под ред. М.Н.Г. Дюкса. – М.: Медицина, 1983. – 560 с.
72. Посохова К.А., Вікторов О.П. Побічна дія антибіотиків аміноглікозидів: сучасний погляд на проблему// Фармацевтичний журнал. – 2005. – № 2. – С. 57-58.
73. Посохова К.А., Климнюк С.І. Мікробіологічні та фармакологічні основи раціонального застосування антибіотиків. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. – 131 с.
74. Применение ципрофлоксацина (ципринола) для антибактериальной терапии при инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей / Т.А. Перцева, Е.Е. Богацкая, Е.Ю. Гашинова // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2001. – № 1 (9). – С. 32-34.
75. Применение ципрофлоксацина для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта / Х. Пихлер, Дж. Диридл, Дж. Сайберл и др. // Антибиотики и химиотерапия. – 1993. – Т. 38, № 2-3. – С. 30-37.
76. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук. для практикующих врачей / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев и др.; под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. – М.: Литтерра, 2003. – Т.2. – 1008 с.
77. Решедько Г.К. Группа аминогликозидов / Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Боргес, 2002. – С. 67-72.
78. Руднов В.А. Современные принципы антибактериальной терапии сепсиса // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 7. – С. 3-5.
79. Руднов В.А. Сепсис: современный взгляд на проблему // Клин. антимикр. химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 4-10.
80. Сазыкин Ю.О., Иванов В.П., Салова Т.В. Кетолиды – производные эритромицина с активностью против макролидорезистентных бактерий // Антибиотики и химиотерапи. – 2000. – Т. 45, № 2. – С. 3-4.
81. Сазыкин Ю.О., Навашин П.С. Тетрациклины после сорока лет применения: итоги и перспективы // Антибиотики и химиотерапия. – 1993. – Т. 38, № 8-9. – С. 64-76.
82. Самсон А.А. Антибиотикотерапия первичных бактериальных гнойных менингитов // Клин. антибиотикотерапия. – 2001. – № 4 (12). – С. 28-29.
83. Сидоренко С.В. Азитромицин – антибиотик группы азалидов // Антибиотики и химиотерапия. – 1993. – Т. 38, № 1. – С. 3-9.
84. Сидоренко С.В. Беталактамные антибиотики для перорального применения в лечении инфекций дыхательных путей // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 7. – С. 27-33.

85. Сидоренко С.В. Перспективы в области создания препаратов для лечения инфекций, вызываемых граммположительными микроорганизмами // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 10. – С. 3-4.
86. Сидоренко С.В. Перспективы применения моксифлоксацина для лечения инфекций мочеполовых путей // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 47, № 1. – С. 36-42.
87. Сидоренко С.В. Происхождение, эволюция и клиническое значение антибиотикорезистентности // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 12. – С. 19-22.
88. Сидоренко С.В. IV Международная конференция по макролидам, азалидам, стрептограминам и кетолидам, 21-23 января 1998 г., Барселона (Испания) // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – Т. 43, № 8. – С. 40-42.
89. Смирнов В.В., Василевская И.А., Резник С.Р. Антибиотики. – К.: Вища школа, 1985. – 191 с.
90. Синопальников А.И. Госпитальная пневмония: тактика антибактериальной терапии // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 11. – С. 44-48.
91. Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 54-68.
92. Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Сивая О.В. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией: диагностика, оценка степени тяжести, антибактериальная терапия, профилактика // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 355-370.
93. Слепцов В.П., Бондаренко И.В. Антимикробные препараты в клинической медицине. – Симферополь, 2002. – 224 с.
94. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия: Практ. Руководство. – Москва: РЦ Фармединфо, 2000. – 190 с.
95. Стручков В.И., Гостищев В.К., Стручков Ю.В. Хирургическая инфекция: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1991. – 560 с.
96. Таточенко В.К., Катосова Л.К. Этиология и лечение пневмоний у детей // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 1. – С. 14-19.
97. Тератогенное действие лекарств / В.И. Медведь, А.П. Викторов, Е.Л. Левицкий // Фармакологічний вісник. – 2000. – № 4. – С. 23-34.
98. Тренин А.С. Резистентность к гликопептидным антибиотикам // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41, № 5. – С. 49-60.
99. Трещинский А.И. Принципы рациональной антибиотикотерапии / Сепсис: Сб. статей и рефератов. – К.: Нора-принт, 1997. – С. 115-121.

100. Усенко Л.В. Современные подходы к рациональной антибиотикотерапии в условиях ОРИТ // Клин. антибиотикотерапия. – 2002. – № 2 (16). – С. 12-19.
101. Фещенко Ю.И. Применение современных макролидов в пульмонологической практике // Укр.хіміотерап. журнал. – 2001. – № 1. – С. 3-9.
102. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Нозокомиальная пневмония: диагностика и лечение // Укр. хіміотер. журнал. – 1999. – № 2. – С. 3-10.
103. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Применение далацина Ц в пульмонологической практике // Укр. хіміотер. журнал. – 1999. – № 4. – С. 9-14.
104. Фомина И.П. Современные макролиды – особенности действия, значение в лечении бактериальных инфекций // Антибиотики и химиотер. – 1995. – Т. 40, № 9. – С. 47-56.
105. Фомина И.П. Проблема антибиотикотерапии тяжелых инфекций, вызываемых полирезистентными граммположительными микроорганизмами. Тейкопланин (таргоцид) : сравнительная оценка антимикробной активности, клиническое значение // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 8. – С. 18-22.
106. Фомина И.П., Смирнова Л.Б., Юдин С.М. Азитромицин (сумамед) – в лечении инфекций дыхательных путей // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41, № 2. – С. 52-61.
107. Фомина И.П., Юдин С.М., Кашина Л.Б. Фторхинолоны в клинической практике. Пефлоксацин (абактал, пефлоцин) // Антибиотики и химиотерапия. – 1995. – Т. 40, № 11-12. – С. 70-77.
108. Фторхинолоны в клинической практике / А.А. Мухин, А.Я. Дзюблик, Н.Н. Недлинская и др. // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2001. – № 1 (9). – С. 27-31.
109. Фторхинолоны как антимикобактериальные препараты и их применение в лечении туберкулеза / Е.Б. Вишневская, В.И. Кочеровец, Б.И. Вишневский // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 6. – С. 42-47.
110. Фторхінолони (основи ефективного і безпечного застосування) / К.А. Посохова, О.П. Вікторов, В.І. Мальцев, М.Л. Шараєва // Ліки України. – 2004. – № 1 (78). – С. 14-23.
111. Хирургический сепсис у детей: клинико-бактериологические аспекты / М.Р.Рокицкий, П.Н.Гребнев, А.А.Ахунзянов и др. // Клин. антимикр. химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 21-24.
112. Хенд В.Л., Хенд Д.Л. Механизмы накопления и выброса азитромицина в полиморфноядерных лейкоцитах человека // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 7. – С. 6-12.

113. Ходош Э.М. Очерки по клинической антибиотикотерапии: история, происхождение, природа и действие. – Харьков: Майдан. – 2003. – 304 с.
114. Черномордик А.Б. Справочник по применению антибиотиков и других химиотерапевтических препаратов. – К.: Вища школа, 1983. – 496 с.
115. Шабалов Н.П., Маркова И.В. Антибиотики и витамины в лечении новорожденных. – С.-П.: Сотис-Технобалт, 1993. – 255 с.
116. Шапіро А.В. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків методами серійних розведень та Е-тесту (лекція) // Клин. антибиотикотерапия. – 2001. – № 3 (11). – С. 11-15.
117. Шляпников С.А., Ефимова И.С. Вторичный и третичный перитонит: роль антибактериальной терапии в комплексном лечении // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 12. – С. 35-41.
118. Эпидемиологический надзор за лекарственной устойчивостью основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний и тактика антибактериальной терапии: Методическое руководство / Обзорная информация по лекарственным средствам. – М., 1991. – 72 с.
119. Яковлев В.П. Фармакокинетические свойства офлоксацина (обзор литературы) // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41, № 9. – С. 24-32.
120. Яковлев В. П. Фармакокинетическое взаимодействие между фторхинолонами и другими лекарственными средствами // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – Т. 43, № 7. – С. 36-44.
121. Яковлев В.П., Левшин И.Б. Новый цефалоспориновый антибиотик IV поколения – цефпиром // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41, № 12. – С. 5-6.
122. Яковлев В.П., Полушкина Н.Р. Моксифлоксацин: антимикробная активность и фармакокинетические свойства // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 5. – С. 19-29.
123. Яковлев В.П. Применение ципрофлоксацина при лечении и профилактике хирургической инфекции // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 7. – С. 38-44.
124. Яковлев В.П. Фармакокинетическое взаимодействие между фторхинолонами и другими лекарственными средствами // Антибиотики и химиотер. – 1998. – Т. 43, № 7. – С. 36-44.
125. Яковлев В.П. Фармакокинетические свойства офлоксацина (обзор литературы) // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41, № 9. – С. 24-32.
126. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Цефпиром – новый цефалоспориновый антибиотик IV поколения // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – Т. 41, № 1. – С. 45-58.

127. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Антибактериальные препараты: современное состояние и перспективы // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 11.– С. 19-22.
128. Яковлев С.В. Схемы антибактериальной профилактики инфекционных осложнений в хирургии // Клин. антимикр. химиотерапия. – 1999. – № 1. – С. 32-34.
129. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия тяжелой пневмонии // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 6. – С. 40-44.
130. Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Шахова Т.В. Клиническая эффективность тикарциллин/клавуланата при тяжелой пневмонии // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 45, № 3. – С. 30-34.
131. Яковлев С.В. Место фторхинолонов в лечении бактериальных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 12. – С. 27-30.
132. Яковлев С.В. Когда нужны цефалоспорины четвертого поколения? // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 11. – С. 4-6.
133. Яковлев С.В. Имипенем. Оценка роли препарата при антибактериальной терапии тяжелых госпитальных инфекций // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Т. 44, № 5. – С. 33-37.
134. Яковлев С.В. Инфекции в отделении интенсивной терапии // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. – 1998. – № 5 (11). – С. 5-9.
135. Яковлев С.В. Современное значение цефалоспориновых антибиотиков при лечении инфекций в стационаре // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 9. – С. 4-11.
136. Яковлев С.В., Мохов О.И. Моксифлоксацин – препарат нового поколения фторхинолонов для лечения инфекций дыхательных путей // Укр. хіміотер. журнал. – 2001. – № 1. – С. 17-26.
137. Яковлев С.В., Яковлев В.П. Применение левофлоксацина при лечении инфекций дыхательных путей // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 8. – С. 32-42.
138. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Антибактериальные препараты: современное состояние и перспективы // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 11. – С. 19-22.
139. Almeida A. F. Antibiotics in Clinical Practice. – Basel, 1991. – 141 p.
140. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy / David N. Gilbert, Robert C. Moellering, Merle A. Sande. – 31 Ed. – 2001. – 142 p.
141. Paterson D. L. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamases (ESBL). // Clin. Microbiol. Infect. – 2000. – 6. P. 460-463.

Зміст

Передмова 3
Умовні скорочення 5
Принципи раціональної антибіотикотерапії 5
Пеніциліни 17
біосинтетичні пеніциліни 19
напівсинтетичні пеніциліни 26
Інгібітори бета-лактамаз. Комбіновані препарати 35
Цефалоспорини 41
Монобактами 58
Карпенеми (тієнаміцини) 59
Макроліди, азаліди, кетоліди, стрептограміни, пристінаміцини 63
макроліди та азаліди 63
кетоліди та ангідроліди 72
стрептограміни 73
пристінаміцини 74
Лінкозаміди 75
Тетрацикліни 81
Аміноглікозиди 93
Хлорамфеніколи 109
Глікопептидні, ліпопептидні, поліпептидні антибіотики 114
глікопептидні антибіотики 114
ліпопептидні антибіотики 118
поліпептидні антибіотики 118
Фторхінолони 120
Інші антибіотики 136
стероїдні антибіотики 136
фосфонати 139
рифаміцини 140
оксазолідинони 141
Лікування позалікарняної пневмонії 143
Лікування нозокоміальної пневмонії 159
Особливості лікування пневмоній у дітей 172
Антимікробне лікування ускладнених інтраабдомінальних інфекцій
та абдомінального сепсису 177
Антибактеріальне лікування сепсису 187
Профілактика інфекційних ускладнень в хірургії 195
Антибактеріальне лікування інфекційного ендокардиту 205

Антибіотикотерапія гострого бактеріального менінгіту 209
Комбіноване застосування антибіотиків 216
Додатки
Додаток 1. Основні мікроорганізми, які викликають розвиток патологічних процесів у людини 219
Додаток 2. Вибір антибіотика залежно від виду збудника інфекційного захворювання 229
Додаток 3. Режим дозування антибіотиків 237
Додаток 4. Тривалість антибактеріальної терапії в імунокомпетентних пацієнтів 249
Додаток 5. Особливості розподілу і виведення деяких антибіотиків ... 252
Додаток 6. Антимікробні препарати, на всмоктування яких може впливати їжа 253
Додаток 7. Антимікробні препарати для вагітних і після пологів 254
Додаток 8. Антимікробні засоби при менінгіті: проникнення через гематоенцефалічний бар'єр 258
Додаток 9. Комбіноване застосування двох антимікробних препаратів .. 261
Додаток 10. Сумісність антибіотиків 263
Додаток 11. Несумісність антибіотиків та деяких препаратів у інфузійних розчинах 264
Додаток 12. Дозування антимікробних засобів у дорослих пацієнтів з нирковою недостатністю 265
Додаток 13. Сучасні підходи до емпіричної антимікробної терапії позалікарняної пневмонії у дорослих 278
Додаток 14. Скорочення назв мікроорганізмів 280
Література 285

Посібник

Посохова Катерина Андріївна
Вікторов Олексій Павлович

АНТИБІОТИКИ
(властивості, застосування, взаємодія)

Редактор *Людмила Данилевич*
Технічний редактор *Світлана Демчишин*
Оформлення обкладинки *Павло Кушик*
Комп'ютерна верстка *Галина Жмурко*

Підписано до друку 22.07.2005. Формат 60x84/16.
Папір офсетний №1. Гарнітура Antiqua.
Друк офсетний. Ум. друк. арк. 17,21. Обл. вид. арк. 14,39.
Наклад 1000. Зам. № 113.

Оригінал-макет підготовлений у відділі комп'ютерної верстки
Тернопільського державного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.
Надруковано в друкарні Тернопільського
державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до державного реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 348 від 02.03.2001 р.