

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

© Андрейчин Ю.М., Андрейчина Л.Г., Іщук І.С., Шпікула Н.Г., 2005
УДК 616.24-002-085.281]-053.2

Ю.М. Андрейчин, Л.Г. Андрейчина, І.С. Іщук, Н.Г. Шпікула

АНТИБАКТЕРІЙНА ТЕРАПІЯ ПРИ ПНЕВМОНІЯХ ДІТЕЙ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
міська клінічна лікарня № 2, міський пологовий будинок

...Якщо лікарі призначають ліки, про які вони знають дуже мало, тоді про хворих вони не знають нічого...

Вольтер

Якщо ще 5 років тому на фармацевтичному ринку України було сертифіковано не більше 30-40 антибіотиків, то нині їх кількість досягає 200 і продовжує зростати. Разом з тим, більшість лікарів мають недостатньо можливостей для одержання кваліфікованої наукової інформації, у них з'являються прогалини в знаннях про нові антибактерійні засоби, механізми їхньої дії, показання та протипоказання до призначення, фармакокінетику, побічні дії. У зв'язку з цим як у дитячих поліклініках, так і в стаціонарах використовується не більше 20-30 найменувань препаратів.

Відомо, що майже у половині випадків антибіотики використовуються необґрунтовано. Певною мірою це пов'язують із недостатньою обізнаністю спеціалістів, а в окремих ситуаціях – із залученням до призначення лікування фельдшерів і фармацевтів. Наприклад, у Великобританії ця практика дуже поширена, оскільки діяльність фармацевтів і медичних сестер коштує набагато менше, ніж кваліфікованого лікаря. У нас, як правило, антибіотики призначає все ж лікар, проте у питаннях самолікування ми, на жаль, непереможні. Результати досліджень показують, що 80 % сімей мають у домашніх аптечках антибіотики, причому 30 % з них – з простроченим терміном придатності. Часто пацієнти, попри призначення лікаря, продовжують приймати застарілі препарати тільки тому, що вони «вже колись їм допомогли». Отже, професійне інформування населення про небезпеку такого «лікування» є однією із складових частин боротьби з явищем резистентності мікроорганізмів. Однак це питання потрібно вирішувати дійсно професійно, адже масова реклама лікарських засобів, що з'явилась останнім часом на телебаченні та радіо, ні в якому разі не сприяє поінформованості громадян, а, навпаки, збільшує вірогідність неадекватного прийому меди-

каментів. Повною мірою це стосується і застосування антибіотиків у педіатрії.

Викликає здивування те, що багато лікарів досі віддають перевагу таким морально застарілим препаратам, як гентаміцин (заборонений в амбулаторній практиці практично в усьому світі), ампіокс (оксацилін, що входить до його складу, майже не впливає на позалікарняну флору), ампіцилін, що викликає масу побічних реакцій (алергію, порушення біоценозу кишечника і т.д.).

Більшість антибіотиків, рутинно застосовуваних у поліклініках при лікуванні пневмоній у дітей, не відповідають міжнародним протоколам. Так, незважаючи на численні повідомлення про те, що аміноглікозиди не володіють реальною антипневмококовою активністю, погано проникають у бронхіальний секрет [1, 2] і, більше того, не передбачені існуючими рекомендаціями, у великій кількості лікувальних установ України гентаміцин, як і раніше, залишається препаратом вибору при лікуванні позалікарняної пневмонії (ПЛП) у дітей.

Серед АБП для амбулаторного лікування ПЛП провідне місце в сучасних рекомендаціях займає амоксацилін [3, 4]. Однак лікарі віддають перевагу ампіциліну, що володіє варіабельною фармакокінетикою при прийомі усередину і викликає часті небажані реакції з боку травного каналу [5]. Натомість й досі рідко використовуються активні стосовно мікроорганізмів, що продукують β-лактамази, інгібіторо- захищені пеніциліни (амоксацилін/клавуланат) і пероральні цефалоспорины II покоління.

Першим кроком у лікуванні пневмоній завжди є рішення про початок антибактерійної терапії.

Незважаючи на значні успіхи клінічної мікробіології, етіотропна терапія, принаймні на початковому етапі, залишається емпіричною та, напевно, буде такою в найближчому майбутньому.

На пневмонію хворіють діти усіх вікових категорій, однак їх етіологія може значно відрізнитися. Урахування віку дозволяє істотно звузити коло ймовірних збудників пневмонії і тим самим підвищити точність емпіричного вибору антибіотика (табл. 1).

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Таблиця 1

Антибактерійна терапія позалікарняної пневмонії (за В.К. Таточенко, 2000 [6], з доповненнями)

Вік, форма	Етіологія	Антибіотики	
		стартова схема	альтернативна схема
1-6 міс., типова, нетяжка (фебрильна температура, інфільтративна тінь на рентгенограмі)	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , респіраторні віруси (РС, парагрип)	Оральна: захищені амінопеніциліни (амоксацилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам)	Оральна або парентеральна: цефалоспорины I-II покоління (цефуроксим, цефадроксил, цефазолін)
1-6 міс., типова, ускладнена	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>	Парентерально: цефалоспорины III-IV покоління (цефотаксим, цефтазидим, цефепім) або амоксацилін/клавуланат+аміноглікозиди (амікацин, нетилміцин)	Парентерально: амоксацилін/клавуланат + аміноглікозиди; лінкозаміни; карбапенеми (у дітей старше 3 міс.)+аміноглікозиди
1-6 міс., атипова, нетяжка, афебрильна, з дифузним процесом на рентгенограмі	<i>C. trachomatis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , рідше <i>M. pneumocysticus</i>	Оральна: сучасні макроліди (спіраміцин, рокситроміцин, азитроміцин, джозаміцин)	Оральна: сульфаметоксазол/триметоприм
1-6 міс., атипова, ускладнена	<i>C. trachomatis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>	Внутрішньовенно: спіраміцин, еритроміцин	Внутрішньовенно: фторхінолони (за життєвими показаннями)
6 міс. - 6 років, типова неускладнена (інтоксикація I ступеня, фебрильна температура, гомогенна тінь на рентгенограмі)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , віруси (РС, парагрип, грип, аденовіруси)	Оральна: амоксацилін/клавуланат або амоксацилін	Оральна або парентеральна: цефалоспорины I-II покоління (цефадроксил, цефутоксим); сучасні макроліди (спіраміцин, рокситроміцин, азитроміцин, далозаміцин)
6 міс. - 6 років, типова ускладнена (інтоксикація II-III ступеня, дихальна недостатність II-III ступеня), плеврит, деструкція легень	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , віруси (РС, парагрип, грип, аденовіруси)	Внутрішньовенно: цефалоспорины II-IV покоління (цефтриаксон, цефотаксим, цефепім)+аміноглікозиди (амікацин, нетилміцин); амоксацилін/клавуланат+аміноглікозиди	Внутрішньовенно: амінопеніциліни+оксацилін); ванкоміцин; карбапенеми+аміноглікозиди; фторхінолони (за життєвими показаннями)
6 міс. - 6 років, атипова неускладнена (інтоксикація I ступеня, субфебрильна температура, гомогенна тінь на рентгенограмі)	<i>C. trachomatis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>	Оральна: сучасні макроліди (спіраміцин, рокситроміцин, азитроміцин, далозаміцин)	Оральна: сульфаметоксазол/триметоприм; лінкоміцин
6 міс. - 6 років, атипова ускладнена (інтоксикація II-III ступеня, дихальна недостатність II-III ступеня)	<i>C. trachomatis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>	Внутрішньовенно: спіраміцин, еритроміцин	Внутрішньовенно: фторхінолони (за життєвими показаннями)
7-18 років, типова неускладнена (інтоксикація I ступеня, фебрильна температура, гомогенна тінь на рентгенограмі)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , віруси (РС, парагрип, грип, аденовіруси)	Оральна: амоксацилін/клавуланат або амоксацилін; цефалоспорины I-II покоління (цефадроксил, цефутоксим)	Оральна: сучасні макроліди (спіраміцин, рокситроміцин, азитроміцин, далозаміцин); доксициклін

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Так, найчастішими збудниками вродженої пневмонії є стрептококи групи В, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Listeria spp.* та *S. aureus*. Препаратами вибору в такому разі слід вважати амоксацилін (амоксацилін/клавуланат чи ампіцилін/сульбактам) у поєднанні з аміноглікозидом (амікацин, нетилміцин). Альтернативною схемою може бути комбінація одного із сучасних аміноглікозидів з цефотаксимом чи цефепімом.

Пізню вроджену пневмонію зазвичай спричинюють *P. aeruginosa*, *S. aureus* та родина *Enterobacteriaceae*. У таких випадках перевагу слід віддавати поєднанню аміноглікозиду з цефтазидимом, цефоперазоном або антисиньогнійним пеніциліном. Якщо ж виникає потреба виключити аміноглікозид, повноцінною заміною буде комбінація цефепіму з одним із карбапенемів.

У віковій групі 0-6 міс. близько 50 % пневмоній мають внутрішньолікарняне походження, тоді як позалікарняні пневмонії відносно рідкі. Звичайно вони пов'язані з інфікуванням від дорослого і розвиваються на тлі респіраторно-вірусної інфекції, що полегшує бактерійну інвазію. У 1/4 дітей пневмонія пов'язана з дисфагією і рефлюксом, що веде до звичної аспірації їжі, у 7-10 % пневмонія є першою маніфестацією системного захворювання, наприклад, первинного імунodefіциту чи муковісцидозу. В якості збудників виступають частіше золотистий стафілокок і кишкова паличка, рідше – *Moraxella catarrhalis*. У дітей зі звичною аспірацією їжі більш ніж у половині випадків виділяються й інші представники кишкової флори, часто з множинною стійкістю. У першому півріччі істотна (до 20 %) роль збудників, що викликають пневмонію внаслідок інфікування в перинатальному періоді. Серед них найчастіше діагностуються хламідійні пневмонії, що перебігають як афебрильні, з дифузними змінами на рентгенограмі. У другому півріччі життя хламідійні пневмонії практично не трапляються, рідше виявляються аспіраційні пневмонії.

При позалікарняних бактерійних пневмоніях у дітей 6 міс. – 4 років найчастішим збудником є пневмокок. Пневмокок лідирує й у старших дітей, але виділення даної вікової групи виправдане тим, що саме в ній спостерігаються пневмонії, спричинені *H. influenzae*. Ріст захворюваності пневмоковими пневмоніями починається наприкінці першого року життя, що збігається з падінням до найнижчих рівнів титрів протипневмокових антитіл, отриманих трансплацентарно.

Протягом 1-3-го року життя захворюваність на пневмокову пневмонію максимальна (13-25 на

1 000 дітей на рік), причому серед пневмоній, ускладнених деструкцією легеневої тканини, також переважають пневмококові.

У дошкільному й особливо шкільному віці зростає значення мікоплазм, що обумовлюють близько половини всіх пневмоній. У підлітків варто враховувати можливу роль *S. pneumoniae* як збудника пневмонії (що перебігає звичайно з вираженими змінами в ротоглотці та з шийним негнійним лімфаденітом) [7].

Зупинимось лише на загальній характеристиці груп антибіотиків, які доцільно призначати в таких випадках без зазначення більшості доз препаратів, з якими варто ознайомитися в інструктивних матеріалах.

Як відомо, основу сучасної хіміотерапії складають β-лактамі антибіотики (пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми та монобактами), які мають бактерицидний ефект завдяки порушенню утворення клітинної стінки.

Бензилпеніцилін швидко виводиться з організму, у зв'язку з чим потребує частого введення (від 6 до 8 разів на добу залежно від тяжкості хвороби). Великі його дози (20-30 млн ОД на добу) застосовуються при лікуванні тяжких інфекцій, зокрема менінгіту, інфекційного ендокартиту, газової гангрені. Середні дози препарату (10-18 млн ОД на добу) призначаються при лікуванні аспіраційної пневмонії або абсцесу легень, викликаних стрептококами групи А чи анаеробними коками, а також у комбінації з аміноглікозидами при лікуванні ентерокової інфекції (ендокартит). Малі дози бензилпеніциліну (4-8 млн ОД на добу) застосовуються при лікуванні пневмокової пневмонії.

Дітям, недавно лікованим антибіотиками, краще призначити так звані захищені пеніциліни, наприклад, амоксацилін/клавуланат, що завдяки наявності клавуланової кислоти стійкий до β-лактамази.

Однією з найбільш поширених груп пеніцилінів у нашій країні залишаються **амінопеніциліни**. Ампіцилін і амоксацилін характеризуються однаковою спектром антимікробної активності. При цьому ампіцилін існує у формах для парентерального і перорального застосування, амоксацилін вводиться лише внутрішньо. Ампіцилін погано всмоктується при призначенні *per os* (біодоступність становить 20-40 %), через що в крові створюються не зовсім адекватні концентрації. Крім цього, на абсорбцію препарату може суттєво впливати прийом їжі. Біодоступність амоксацилі-

ну становить 70-80 %, він краще всмоктується, незалежно від прийому їжі, створюючи в крові і тканинах вищу концентрацію [3].

Антисиньогнійні пеніциліни. Залежно від хімічної структури виділяють карбоксипеніциліни (карбеніцилін, тикарцилін) і уреїдопеніциліни (піперацилін, азлоцилін, мезлоцилін). Антимікробна активність карбоксипеніцилінів і уреїдопеніцилінів однакова, за винятком *Klebsiella spp.* Ці пеніциліни активні щодо *P. aeruginosa*. За дією на синьогнійну паличку ці препарати можна розмістити таким чином: азлоцилін = піперацилін > мезлоцилін = тикарцилін > карбеніцилін.

Антисиньогнійні пеніциліни не слід призначати у вигляді монотерапії через можливий швидкий розвиток стійких штамів. При введенні їх не можна змішувати в розчині з аміноглікозидами.

Необхідно пам'ятати, що всі ін'єкційні форми цих препаратів містять натрій. При призначенні великих доз карбеніциліну відбувається значне надходження натрію до організму та збільшення ризику розвитку гіпокаліємії, що слід враховувати у хворих з хронічною серцевою і нирковою недостатністю. Схильність до кровотеч обумовлена розвитком дисфункції мембран тромбоцитів і частіше спостерігається при застосуванні карбоксипеніцилінів. При лікуванні пацієнтів з нирковою недостатністю або перед операціями перевагу слід надавати уреїдопеніцилінам, а не карбоксипеніцилінам, через ризик розвитку геморагічних ускладнень.

Карбеніцилін і уреїдопеніциліни (піперацилін, мезлоцилін) застосовують у високих дозах (400-500 мг/кг/день) тільки при внутрішньолікарняних інфекціях. Це ж стосується і азтреонаму, тикарциліну, карбапенемів (меропенему та іміпенему) [8].

Карбапенеми мають найширший спектр антимікробної дії серед усіх антибактерійних препаратів. Вони високоактивні щодо більшості грамнегативних бактерій, анаеробів, деяких грамположитивних коків (стрептококи, пневмококи), актиноміцетів і помірно активні щодо стафілококів та ентерококів (крім *E. faecium*), лістерій. Меропенем активніший за іміпенем щодо грамнегативних представників роду *Enterobacteriaceae* і *P. aeruginosa* та поступається іміпенему по дії на грамположитивні коки.

Карбапенеми є антибіотиками резерву і призначаються для лікування тяжких госпітальних інфекцій різної локалізації і сепсису. Ефективні при лікуванні інфекцій у реанімації і у хворих з агранулоцитозом. При загрозливих для життя інфекціях невідомої етіології карбапенеми можуть призначатися як засоби I ряду емпіричної монотерапії.

Цефалоспорины I покоління активні переважно щодо грамположитивних коків (стафілококи, стрептококи, пневмококи). Препарати руйнуються β-лактамазами грамнегативних бактерій, але стабільні до β-лактамаз, що продукуються стафілококами. При лікуванні госпітальних інфекцій (сечовивідних шляхів, при сепсисі та пневмонії) цефалоспорины I покоління доцільно застосовувати лише у комбінації з іншими антибактерійними препаратами, активними щодо грамнегативних мікроорганізмів (аміноглікозида, фторхінолони).

Цефалоспорины II покоління мають підвищену активність щодо грамнегативних бактерій і ширший спектр дії порівняно із засобами I покоління. Препарати стійкі до β-лактамаз, що продукуються *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*. За дією на грамположитивні коки вони подібні до цефалоспоринів I покоління. Деякі препарати (цефокситин, цефметазол і цефотетан) активні щодо анаеробних бактерій, у тому числі *B. fragilis*.

Цефалоспорины II покоління (цефуроксим і цефамандол) застосовуються в лікуванні тяжких інфекцій, викликаних *H. influenzae*, в тому числі у новонароджених і дітей перших місяців життя (пневмонія, гострий гематогенний остеомиєліт, артрит), а також у комбінації з аміноглікозидами або фторхінолонами для емпіричної терапії госпітальних інфекцій різної локалізації і сепсису.

Цефалоспорины III покоління мають вищу активність *in vitro* щодо грамнегативних бактерій (родина *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), ніж цефалоспорины II покоління. Крім того, деякі препарати цієї групи активні щодо синьогнійної палички; за силою дії на *P. aeruginosa* вони розміщуються у такій послідовності: цефтазидим > цефоперазон > цефтриаксон > цефотаксим > цефтизоксим.

На відміну від більш ранніх цефалоспоринів, препарати III покоління проникають через гематоенцефалічний бар'єр і як альтернативні засоби можуть використовуватися для лікування інфекцій центральної нервової системи, викликаних грамнегативними бактеріями.

Цефалоспорины IV покоління характеризуються високою ефективністю щодо грамнегативних бактерій, у тому числі *P. aeruginosa*, і подібною до цефалоспоринів I, II покоління активністю щодо метицилінчутливих стафілококів.

Препарати цієї групи з'явилися у клінічній практиці недавно, їх місце в лікуванні бактерійних інфекцій потребує уточнення. Основна галузь застосування – тяжкі госпітальні інфекції, викли-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

кані полірезистентними штамми бактерій. У контрольованих клінічних дослідженнях показана ефективність цефпірому і цефпіміу при емпіричній монотерапії тяжких госпітальних інфекцій: пневмонії, сепсису, ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, перитоніту, а також інфекцій у хворих в реанімації, при агранулоцитозі.

Комбіновані препарати, які містять β -лактами та інгібітори β -лактамаз. Найґрунтовніше вивчені й широко використовуються комбіновані препарати амінопеніцилінів і інгібіторів β -лактамаз (ко-амоксиклав, ампіцилін/сульбактам).

Ко-амоксиклав нині вважається препаратом вибору при лікуванні позалікарняних інфекцій дихальних шляхів у дітей, як гострих, так і хронічних [8].

Антибіотики тетрациклінового ряду. Препарати тетрациклінового ряду мають здатність накопичуватись у кістках, викликаючи забарвлення та іноді гіпоплазію зубних тканин. Слід пам'ятати, що антибіотики цієї групи не слід призначати дітям до 8-річного віку, вагітним і годуючим матерям, а також пацієнтам з нирковою недостатністю [3, 6].

Аміноглікозиди. Для дітей доцільно використовувати лише аміноглікозиди III генерації. Ця група антибактерійних препаратів активна переважно щодо аеробної грамнегативної флори родини *Enterobacteriaceae*, причому до амікацину можуть бути чутливими багато штамів стафілококів, стійких до аміноглікозидів інших генерацій. Треба враховувати, що активність аміноглікозидів знижується в умовах гіпоксії та ацидозу [1].

Макроліди поділяються на природні (першої генерації) – еритроміцин та напівсинтетичні (другої генерації) – кларитроміцин, спіраміцин, диритроміцин, азитроміцин, рокситроміцин, мідекаміцин тощо. Спектр дії макролідів подібний до дії бензилпеніциліну, тому вони використовуються за наявності алергії до останнього.

Поряд з відомими макролідами (еритроміцин, олеандоміцин) усе більшої ролі набувають макроліди нової генерації, що в останні роки складають ефективну альтернативу пеніцилінам і цефалоспоринам. Сучасні макроліди активні не лише проти збудників типової пневмонії (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), але й щодо збудників атипової пневмонії (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*). Особливістю фармакокінетики цієї групи антибіотиків є здатність накопичуватись у тканинах (зокрема, паренхімі легень, слизовій оболонці бронхів тощо), трахеобронхіальному секреті. При цьому створюються високі концентрації препаратів в

альвеолярних макрофагах і нейтрофілах. Безпечність макролідів нової генерації робить можливим їх застосування при алергії до β -лактамів, а також у хворих, які приймають серцеві глікозиди та теофілін, оскільки, на відміну від еритроміцину, вони не змінюють концентрацію останніх у крові. Майже всі нові макроліди характеризуються низьким рівнем накопичення у кров'яному руслі. Винятком є лише рокситроміцин, що робить його препаратом вибору при лікуванні захворювань легень, які супроводжуються бактеріємією [8].

Ступінь проникнення антибіотиків у клітину вважається основною властивістю при лікуванні інфекцій із внутрішньоклітинною локалізацією збудника. Серед відомих на сьогодні антибіотиків тільки макроліди та фторхінолони створюють у клітинах терапевтично високі концентрації.

Природно, при пневмоніях з важким перебігом перевагу варто надавати внутрішньовенному застосуванню антибіотиків (еритроміцину фосфат, спіраміцин, кларитроміцин). Для розведення спіраміцину і кларитромицину слід застосовувати 5 % розчин глюкози. Після внутрішньовенного введення макролідів іноді розвиваються флебіти.

Еритроміцин-основа часто викликає диспепсичні явища. Більш прийнятні (але не за ціною) сиропи з ефірами еритроміцину (стеарат, естолат та ін.). Олеандоміцин викликає менше побічних дій, але не впливає на гемофільну паличку. Джозаміцин, мідекаміцин, рокситроміцин ефективні при більшості форм. Найбільш надійно пригнічують ріст *H. influenzae* еритроміцин і азитроміцин, але відпускна ціна останнього значно вища.

Можна відзначити мінімальну вартість еритроміцину і доксицикліну. Дорожче обходиться курсова терапія мідекаміцином, спіраміцином і рокситромицином. Найбільш дорогими макролідами є джозаміцин, кларитроміцин і азитроміцин [9, 10].

Фторхінолони (ципрофлоксацин і офлоксацин) використовуються тільки в дорослих і не рекомендовані дітям через можливий вплив на росткові хрящі (в експерименті). Допустиме використання цих препаратів у дітей лише при найбільш тяжких резистентних інфекціях, зокрема при синьогнійній (наприклад, у хворих на муківісцидоз).

Препарати III та IV поколінь фторхінолонів характеризуються вищою активністю щодо грампозитивних мікроорганізмів і, перш за все, *S. pneumoniae* (грепафлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин), тому вони можуть призначатися при позалікарняних інфекціях дихальних шляхів.

Окремі фторхінолони III та IV поколінь (тровафлоксацин, моксифлоксацин та клінафлоксацин), маючи широкий спектр дії, впливають також на анаеробну флору та метицилінрезистентні стафілококи. Враховуючи це, зазначені препарати у перспективі можуть стати засобами вибору для емпіричної терапії найбільш тяжких інфекцій – позагоспітальної пневмонії з тяжким перебігом, сепсису, змішаних аеробно-анаеробних інтраабдоминальних і ранових інфекцій, а також інфекцій у хворих з гарячкою та нейтропенією.

Однак слід пам'ятати, і це зазначено в сучасних американських та європейських рекомендаціях з лікування позагоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів, що фторхінолони, навіть з антипневмоковою активністю, мають призначатися лише пацієнтам групи ризику, а не для емпіричної терапії у всіх хворих на бронхіт або пневмонію. У протилежному випадку можливий розвиток стійкості до антибіотиків реанімаційного резерву уже на рівні дільничної ланки медичної допомоги.

При призначенні фторхінолонів необхідно враховувати можливість їх фармакокінетичної взаємодії з іншими лікарськими засобами. Перш за все, цей ризик існує при пероральному прийомі препаратів. Такі засоби, як антациди, сукральфат, солі вісмуту, кальцію, препарати заліза зменшують доступність фторхінолонів, що може призвести до зниження ефективності останніх. Деякі фторхінолони викликають підвищення концентрації теофіліну в крові, що характерно для ципрофлоксацину. Водночас офлоксацин, левофлоксацин, норфлоксацин не змінюють фармакокінетику теофіліну [3, 6].

Левоміцетин викликає незворотну апластичну анемію незалежно від дози і тривалості призначення. У зв'язку з цим його рекомендується призначати тільки в критичних ситуаціях лікування тяжких інфекцій.

Окремого розгляду заслуговує призначення антибіотиків недоношеним дітям. У таких випадках переважно відразу використовують препарати другого ряду, спрямовані на подолання стійких штамів (аміноглікозиди і цефалоспорини III-IV покоління, сучасні макроліди). У дітей періоду новонародженості навіть за життєвими показаннями не допустиме використання засобів, яким властива висока токсичність (тетрацикліни і фторхінолони). Препарати третього ряду (препарати резерву) застосовують при вкрай тяжких формах захворювань з полірезистентною флорою (карбапенеми) [6].

Одним із завдань оптимізації антибіотикотерапії є скорочення її тривалості. Якщо антибіотик при-

значений правильно, то позитивна динаміка, хоча б щодо окремих показників, помітна вже на 3-ю добу. А через 7-10 діб етіотропну терапію інфекційно-запального процесу можна закінчувати. Якщо ж динаміки на 3-ю добу немає, то необхідна корекція терапії. Її слід проводити з урахуванням бактеріологічних даних. Ефективність другого курсу знову оцінюється на 3-ю добу, і за позитивної клінічної відповіді він триває 7-10 діб. При адекватному виборі засобів потреба у третій зміні антибіотиків виникає рідко. Отже, тривалість раціонального курсу антибіотикотерапії становить у більшості випадків 10 діб при вдалому стартовому лікуванні та збільшується до 13 за необхідності заміни препарату [3, 6].

Таким чином, сучасний арсенал антибіотиків постійно поповнюється новими, ефективними та відносно безпечними представниками і навіть класами препаратів. Найбільш відчутний прогрес у створенні нових антибіотиків спостерігався на початку 80-х років збіглого століття, коли у клініці з'явилися цефалоспорини III покоління, фторхінолони, інгібіторзахищені пеніциліни, трохи пізніше – напівсинтетичні макроліди. Друга хвиля відкриттів у світі антибіотиків намітилася у середині 90-х, коли чітко сформувалася неухильна тенденція до зростання резистентності основних збудників госпітальної та позалікарняної інфекції, а також збільшення в етіологічній структурі грамнегативних бактерій з множинною стійкістю до антибактерійних засобів.

Серед останніх найбільше занепокоєння викликають штами окремих ентеробактерій, зокрема *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus vulgaris*, які продукують плазмідні β-лактамази розширеного спектру (ESBL). Штами-продуценти ESBL не чутливі до цефалоспоринів II, III, а іноді і IV покоління, а також стійкі до антипсевдомонадних пеніцилінів, аміноглікозидів, фторхінолонів. Найнадійнішим режимом терапії в даному випадку є карбапенеми – іміпенем і меропенем. Ці препарати добре зарекомендували себе у багаторічній практиці, однак їх недоліком є короткий період напіввиведення, що збільшує кратність застосування.

Перспективною розробкою останніх років вважається новий карбапенемовий антибіотик ертапенем, спектр активності якого відповідає іміпенему, та водночас препарат має тривалий період напіввиведення і може призначатись один раз на добу. Надії у лікуванні позагоспітальних інфекцій, викликаних мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій, пов'язують також із впровадженням у клінічну практику нового інгібіторзахи-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

щеного цефалоспориноу – комбінованого препарату сульперазону, що містить антипсевдомонадний цефалоспорин III покоління цефоперазон та інгібітор β -лактамаз сульбактам у співвідношенні 1:1 (1 г цефоперазону + 1 г сульбактаму). Клінічна значущість такої комбінації полягає у розширенні спектру активності цефоперазону проти штамів *Enterobacteriaceae*, які продукують ESBL, тому що сульбактам інактивує ці ферменти.

Нерідко пневмонії у дітей поєднуються із захворюванням ЛОР-органів: гострим гнійним середнім отитом, запаленням різних придаткових пазух носа.

У таких випадках препаратами вибору є цефалоспориноу II-III покоління, макроліди, фторхінолони [11, 12]. Призначаючи антибіотикотерапію, необхідно враховувати можливу ототоксичну дію деяких препаратів. Цей негативний вплив можуть мати аміноглікозиди, напівсинтетичні аміноглікозиди, поліпептидні антибіотики, антибіотики з групи макролідів (еритроміцин, азитроміцин), тетрацикліни. Їх ототоксична дія значніша за наявності гострого гнійного середнього отиту.

Інша важлива проблема інфекцій у стаціонарі пов'язана зі збільшенням частоти стафілококових збудників і перш за все – резистентних до метициліну (оксациліну). В цьому випадку неефективними виявляються багато груп антибіотиків. Найнадійнішим препаратом до цього часу вважався глікопептидний антибіотик ванкоміцин. Проте проблеми токсичності цього препарату та незручності застосування стимулювали пошук нових сполук. На сьогодні на стадіях клінічного вивчення перебуває багато антибактерійних засобів різних класів, які активні проти метицилінстійких стафілококів. Однак в останні два роки реально доступним у клінічній практиці став тільки один препарат – лінезолід. У найближчій перспективі слід очікувати появу ще одного антибіотика цього класу – еперезоліду, а також представника іншої групи антистафілококових засобів – даптоміцину [3, 13].

Отже, стрімке впровадження у клінічну практику нових антибактерійних засобів вимагає швидкого реагування та удосконалення знань з проблеми антибіотиків й антибіотикотерапії. Обізнаність у цьому надзвичайно важливому питанні

допоможе врятувати не одне життя та стримати поширення резистентності мікроорганізмів.

Література

1. Armstrong D., Cohen J. Aminoglycosides // *Infect. Dis.* – 1999. – V. 2. – P. 7.11-7.12.
2. Bennett J.E., Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. – Philadelphia: Churchill Livingstone. – 2000. – 360 p.
3. Принципи раціональної антибіотикотерапії: Методичні рекомендації / Ребенок Ж.О., Андрейчин М.А., Копча В.С. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 43 с.
4. Huchon G., Woodhead M., Gialdroni-Grassi G. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections // *Eur. Resp. J.* – 1998. – V. 11. – P. 986-990.
5. Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W. The Pharmacological Basis of Therapeutics. – New York: McGraw-Hill, 1996. – 1200 p.
6. Таточенко В.К. Антибактериальное лечение острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей // *Клиническая микробиология и антибактериальная терапия.* – 2000. – № 2. – С. 57-65.
7. Волосовець О.П., Юліш Є.І. Раціональна антибіотикотерапія респіраторних захворювань у дітей. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – 400 с.
8. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Бета-лактамы антибіотики // *Антибиотики и антибиотикотерапия.* – СПб: Бинном, 2002. – 256 с.
9. Harold C. New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. – New York-Basel-Hong Kong, 1995. – 533 p.
10. Фещенко Ю.И. Макролиды // *Доктор.* – 2000. – № 3. – С. 56-60.
11. Андрейчин Ю.М. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування кальцієвої форми фосфату целюлози в комплексній терапії гнійних середніх отитів: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 1999. – 20 с.
12. Зарицкая И.С., Вольская О.Г., Смагина Т.В. Эффективность применения макролидного антибиотика «Кларит» при воспалительной патологии околоносовых пазух // *Ринология.* – 2004. – № 2. – С. 56-62.
13. Покровский В.И. Инфекционная патология: вчера, сегодня, завтра // *Профилактика, диагностика и фармакотерапия некоторых инфекционных заболеваний (лекции для практикующих врачей).* – М., 2002. – С. 7-17.